Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Forth

Periphere und zentrale Wirkung von Nicergolin auf den Kreislauf der Katze

Inaugural-Disseration

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alois Huber

aus

Freising

Jahr

1984

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Forth

Periphere und zentrale Wirkung von Nicergolin auf den Kreislauf der Katze

Inaugural-Disseration

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alois Huber

aus

Freising

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Forth

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.84

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Methodik

2.1. Präparation

2.2. Versuchsanordnung

2.3. Perfusionstechnik und Meßgrößen

2.3.1. Arterieller Perfusionsdruck

2.3.2. Venöser Ausflußdruck

2.3.3. Transkapillärer Flüssigkeitsaustausch

2.3.4. Venenreaktionen

2.3.5. Venenvolumen

2.3.6. Kapillärer Filtrationskoeffizient

2.3.7. Mittlerer Kapillardruck, postkapillärer Perfusionsdruck und postkapillärer Widerstand

2.4. Versuchsablauf

2.5. Verwendete Pharmaka

2.6. Auswertung und statistische Sicherung der Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1. Lokale und systemische Wirkung von Nicergolin

3.1.1. Intraarterielle Applikation

3.1.1.1. Extremität

3.1.1.2. Darm

3.1.2. Intravenöse Applikation

3.2. Einfluß von Nicergolin auf die Wirkung von Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin

3.2.1. Einfluß von Nicergolin auf die Effekte von intraarteriell infundiertem Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin

3.2.1.1. Noradrenalin

3.2.1.2. Adrenalin

3.2.1.3. Serotonin

3.2.2. Einfluß von Nicergolin auf die Effekte von intravenös injiziertem Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin

3.2.2.1. Noradrenalin

3.2.2.2. Adrenalin

3.2.2.3. Serotonin

3.3. Einfluß von Ketanserin auf die Effekte von intraarteriell infundiertem Noradrenalin und Serotonin

3.3.1. Noradrenalin

3.3.2. Serotonin

4. Diskussion

4.1. Periphere Gefäßwirkung von Nicergolin

4.2. Interaktion von Nicergolin und Ketanserin mit Rezeptoren

4.3. Zentrale Nicergolinwirkung

5. Zusammenfassung

6. Literatur

1. Einleitung

Ahlquist stellte 1948 fest, daß mehrere adrenerge Substanzen aufgrund unterschiedlicher Erregungsmuster verschiedene physiologische Antworten hervorriefen. Daher teilte er die Adrenoreceptoren in zwei Untergruppen ein: α- und ß-Receptoren. In den folgenden Jahren führte die Entdeckung verschiedener spezifischer α- und ß-Receptoren-Blocker zum besseren physiologischen Verständnis des sympathischen Nervensystems. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse bei Versuchen, die Effekte sympathischer Transmittersubstanzen zu hemmen, warfen Berthelsen und Pettinger (1971) erstmals die Frage auf, ob es nicht zwei Arten von α-Receptoren gäbe. Kurz darauf forderte Langer (1974) die Unterteilung der α-Receptoren in einen postsynaptischen α_1-Receptor, der den Reiz auf das Erfolgsorgan übermittelt, und einen präsynaptischen α_2-Receptor, der die Ausschüttung der Überträgersubstanz reguliert. 1977 definierten Berthelsen und Pettinger die beiden Receptoren folgendermaßen: Der α_1-Receptor ist der Prototyp des excitatorischen α-Receptors, der α_2-Receptor dagegen der Prototyp des inhibierenden α-Receptors, der die depolarisationsausgelöste Noradrenalinausschüttung am postganglionären sympathischen Neuron hemmt. De Mey und Vanhoutte (1981) wiesen jedoch auch postsynaptische α_2-Receptoren nach, die ein excitatorisches Erregungsmuster vermitteln. Sie sollen im Gefäßsystem vor allem auf venöser Seite lokalisiert sein.

Bei der Suche nach selektiven α- und ß-Antagonisten entdeckten Stoll und Hofmann (1965), daß Ergotoxin, eine Mischung aus den genuinen Secalealkaloiden Ergocornin, Ergokriptin und Ergocristin, sowohl α-antagonistische als auch α-agonistische Wirkungen besaß. Neben α-sympatholytischen bzw. -mimetischen Eigenschaften weisen natürliche oder halbsynthetische Secalealkaloide ein sehr großes pharmakologisches Wirkungsspektrum auf: z.B. ist Lysergsäurediäthylamid ein starkes Psychotomimetikum und ein Serotoninantagonist, Ergometrin ein relativ selektives Oxytocikum, Methysergid ein Serotoninantagonist und Dihydroergotamin sowohl ein α-Sympatholytikum als auch ein Vasotonikum (Bernardi 1979).

Da die chemische Struktur der Peptid-Alkaloide des Mutterkorns bekannt war (ein Ergolinrest und ein Peptidrest mit einer Amidgruppe verbunden), ging eine Forschergruppe der Farmitalia von der Hypothese aus, daß der Ergolinrest die Grundlage der pharmakologischen Wirkung sei. Er wurde systematisch verändert, und man entwickelte das 10-Methoxy-1,6-dimethyl-ergolin-8ß-methanol-(5-bromnicotinat). Diese Substanz wurde Nicergolin genannt (Bernardi 1979). Nicergolin erwies sich als vasoaktive Substanz (Arcari 1968, 1972) und soll auch antiserotoninerge Wirkungen besitzen (Bianco 1975). Weiterhin wurden α_1-adrenolytische Effekte nachgewiesen (Huguet 1980, Huchet 1981, Lievre 1982, Boismare 1983), ebenso, aber schwächer, α_2-adrenolytische Effekte (Boismare 1980, Rochette 1981, Carpene 1983). Darüber hinaus soll es deutlich den Blutdruck senken (Bienmüller und Betz 1972, Moretti 1979, Boismare und Lefrancois 1979, Moore 1981).

Untersuchungen, die sich mit der Nicergolinwirkung auf den venösen Gefäßabschnitt befassen, liegen bisher nicht vor. Auch ist nicht bekannt, wie der Blutdruckabfall zustande kommt. Arcari (1972) machte nur die periphere Nicergolinwirkung dafür verantwortlich, Moore (1981) glaubt dagegen, daß eine zentrale Sympathicushemmung ausschlaggebend sei.

In der vorliegenden Studie wurde versucht, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie wirkt Nicergolin auf die peripheren Gefäße, auf Arterien, Kapillaren, Venulen und Venen?
2. Können allein aufgrund der peripheren Gefäßwirkungen die Kreislaufreaktionen erklärt werden, oder müssen z.B. für die Blutdrucksenkung zusätzliche Mechanismen verantwortlich gemacht werden?
3. Ist es möglich, die Nicergolineffekte der Hemmung bzw. Erregung bestimmter Receptoren zuzuordnen?

Dazu wurden die Wirkungen von Nicergolin an Katzen in Chloralosenarkose studiert. Mit Hilfe der strömungskonstanten Perfusionstechnik wurden die peripheren Reaktionen von Arteriolen, Kapillaren, Venulen und Venen erfaßt. Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung wurden ebenfalls registriert. Um α-adrenolytische bzw. serotoninantagonistische Eigenschaften zu erkennen, wurde der Einfluß von Nicergolin auf die Effekte von Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin untersucht. Als Vergleichspharmaka zu Nicergolin wurden Dihydroergotamin und Ketanserin herangezogen. Dihydroergotamin wurde

bereits erwähnt, Ketanserin, ein Quinazolidinderivat, wurde als selektiver Serotonin-S_2-Receptoren-Blocker eingeführt (Van Nueten 1981, Leysen u. Laduron 1977, Leysen 1981) und soll auch α_1-adrenolytische Eigenschaften besitzen (Vanhoutte 1983).

2. Methodik

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen Katzen mit einem Körpergewicht zwischen 1,9 kg und 4,1 kg durchgeführt. Als Narkotikum verwendeten wir in Wasser gelöste Chloralose, die oral den nüchternen Tieren per Magensonde gegeben wurde und die erwünschte flache Narkose bis zu 10 Stunden aufrecht erhielt. Die orale Applikation hat den Nachteil, daß die erforderliche Narkosetiefe erst nach etwa 1 bis 2 Stunden eintritt, dafür brauchte aber während des Versuches kein weiteres Narkotikum nachgegeben zu werden. Für die Messung der verschiedenen Kreislaufgrößen wurden "blutige" Methoden angewendet, das heißt, das Blut wurde hierzu aus dem Körper geleitet. Deshalb erhielten die Tiere 1500 - 2000 I.E. Liquemin^{R} pro Kilogramm Körpergewicht.

2.1. Präparation

Im Bereich des oberen Schenkeldreiecks wurden Arteria und Vena femoralis in Höhe des Ligamentum inguinale freigelegt und von allen Bindegewebshüllen befreit. Dabei wurde mit sehr sorgfältiger Blutstillung stumpf präpariert, damit nicht durch irgendwelche Sickerblutungen ein Blutverlust entstehen konnte. Zwischen Ligamentum inguinale und Kanülierungsstelle (etwa 5 cm distal des Ligaments) wurden zur Vermeidung von Kollateralkreisläufen alle zu- und abführenden Arterien und Venen außer den beiden oben genannten abgebunden, dabei auch die Arteria profunda femoris der Gegenseite. Anschließend wurden die

Meßschläuche in Arteria und Vena femoralis eingelegt und fixiert, darauf die Oberschenkelmuskulatur in Höhe der Einbindstelle in zwei Paketen unter Schonung der Nervi femoralis und ischiadicus unterbunden, wodurch auch kleine Kollateralen ausgeschaltet wurden. Somit konnte Blut zur und aus der Extremität nur noch über die Arteria und Vena femoralis fließen und dadurch von unseren Messungen erfaßt werden. Der Lymphabfluß wurde durch diese Präparation größtenteils unterbrochen.

Analog zur Präparation einer Extremität wurden auch Versuche an einem Darmsegment im Bereich des terminalen Ileums durchgeführt. Durch einen medianen Bauchschnitt von 10 bis 15 cm Länge wurde bei sorgfältiger Blutstillung ein 40 bis 80 g schweres Darmsegment von jeglichem Kollateralkreislauf freipräpariert und ähnlich der obigen Methode perfundiert. Dabei wurde das arterielle Blut aus der Arteria femoralis abgezweigt und das venöse Blut in die Vena femoralis zurückgepumpt. Durch die Unterbindung der Kollateralen war auch hier der Lymphfluß unterbrochen. Zum Schutz vor Austrocknung wurde das isolierte Darmsegment in einen Kunststoffbeutel gelegt, der mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt war, die zuvor auf Körpertemperatur angewärmt wurde. Damit möglichst wenig Flüssigkeit über den offenen Bauchsitus verdunstet, wurde die Operationswunde so weit wie möglich wieder verschlossen und der noch verbleibende offenstehende Teil mit in angewärmter Kochsalzlösung getränkten Tüchern abgedeckt.

Bei allen Tieren wurde in die freipräparierte Trachea eine Glaskanüle eingebunden, mit deren Hilfe die Atemfrequenz und die Inspirationstiefe registriert, und, wenn nötig, die Tiere beatmet werden konnten.

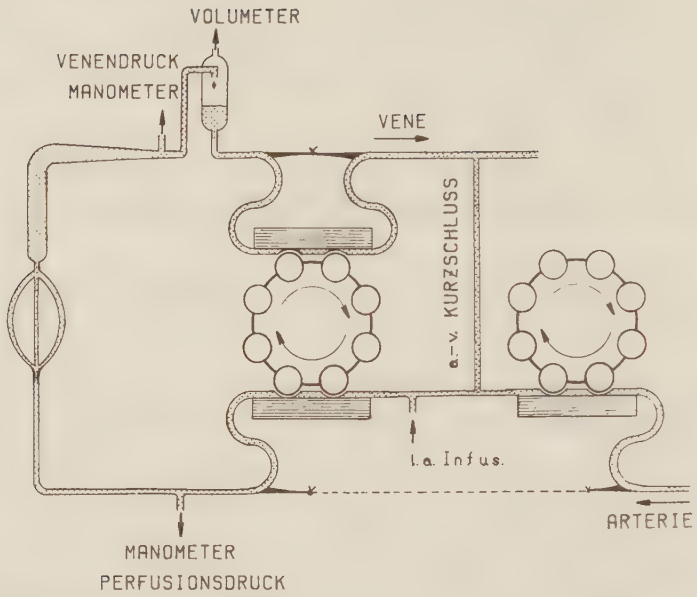
2.2. Versuchsanordnung (Siehe Abb. 1, S. 10)

Während der Präparation und des gesamten Versuchsablaufs lagen die Tiere auf einem mit konstant 37° C beheizten Operationstisch. Sobald alle Meßgeräte angeschlossen waren, wurde über das Tier und die extrakorporale Kreislaufstrecke, die immerhin ein Blutvolumen von rund 20 ml enthielt, ein Kunststoffzelt gebreitet und der Innenraum auf etwa 32° C aufgeheizt. Damit sollte eine Abkühlung der Tiere verhindert werden, die eine Erhöhung des peripheren Widerstandes zur Folge hätte und Überlagerungen mit den Wirkungen der Pharmaka ergeben würde (Haddy u. Fleischmann 1957, Abdel-Sayed u.M. 1970). Das arterielle Blut wurde über eine Rollenpumpe (Fa. Ismatec mp-6), die eine den natürlichen Verhältnissen ähnliche, pulsierende Strömung erzeugte (Aschoff u. Wever 1956), mit konstanter Geschwindigkeit in die Arteria femoralis gepumpt.

Zwischen Pumpe und distalem Stumpf der Arteria femoralis wurde seitenständig der arterielle Perfusionsdruck gemessen.

Das venöse Blut gelangte zuerst in eine Überlaufkammer, die in ihrer Höhe verstellbar war, von dort in die Pumpe, die das Blut in das Tier zurückpumpte. Das venöse Fördervolumen war dabei gleich dem arteriellen. Möglichst nahe dem distalen Stumpf der

Abb. 1



Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

Der zweimalige Durchlauf des arteriellen Blutes durch die Perfusionspunkte und der dazwischenliegende arteriovenöse Kurzschluß war aus folgenden Gründen notwendig: Auf der arteriellen Seite wird durch den Blutdruck (ca. 100 mm Hg) der Silikonschlauch stärker gedehnt als auf venöser Seite (dortiger Druck ca. 10-20 mmHg). Dadurch würde am arteriellen Schenkel mehr Blut gefördert werden als am venösen. Um diesen Fehler zu beseitigen, leiteten wir den arteriellen Schenkel zweimal durch die Pumpe und legten dazwischen einen arteriovenösen Kurzschluß an. Das zuviel geförderte Blut konnte nun in den Tierkreislauf zurückfließen. Außerdem wurde die Volumenbelastung einer intraarteriellen Infusion durch den Shunt ebenfalls abgefangen, so daß die isogravimetrische Versuchsanordnung nicht gestört wurde.

Vena femoralis wurde seitenständig der venöse Ausflußdruck gemessen. Der systemische Blutdruck wurde an der gegenüberliegenden Arteria femoralis fortlaufend registriert. Für alle Druckmessungen verwendeten wir Druckköpfe mit Kristallmembranometern (Fa. Hansen, Kopenhagen).

Volumenänderungen im Überlaufgefäß wurden mit Hilfe eines Volumeters nach der von Felix, Remien und Hällfritzsch (1971) beschriebenen Methode aufgezeichnet. Die dabei erreichte Genauigkeit betrug ± 0,005 ml bei einem maximalen Volumen von 10 ml.

Puls- und Atemfrequenz wurden laufend mit Hilfe von Thermistoren registriert (Felix, 1964).

Für alle extrakorporalen Kreislaufstrecken wurden Silikonschläuche mit einem konstanten Lumen von 2 mm verwendet. Die Schlauchstrecken legten wir so kurz wie möglich an, um die Abkühlung zu verringern, um einen nur geringen Widerstand zu erzeugen und um das extrakorporale Volumen möglichst gering zu halten. Als Verbindung von Meßpult und Druckköpfen wurden die gleichen Schläuche verwendet, die mit Kochsalzlösung luftfrei gefüllt waren. Der hydromechanische Widerstand ist bei dem gewählten Lumen so gering, daß keine wesentlichen Meßfehler entstehen.

Alle registrierten Parameter wurden von einem 12-Kanal-Schreiber (Fa. Schwarzer, München) fortlaufend über den gesamten Versuch hinweg registriert.

Bei der Darmperfusion war die Versuchsanordnung analog der oben dargestellten.

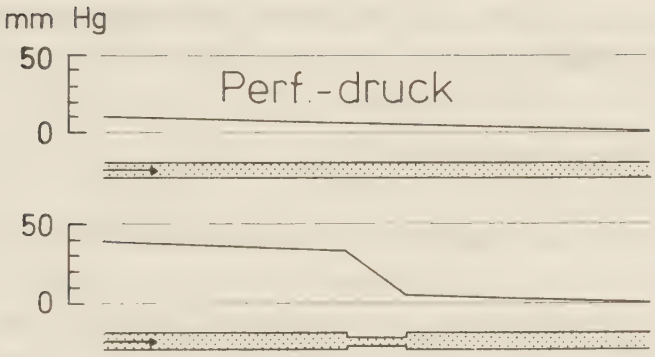
2.3. Perfusionstechnik und Meßgrößen

2.3.1. Arterieller Perfusionsdruck (Siehe Abb. 2)

Grundlage unserer Arbeit ist das Prinzip der strömungskonstanten Perfusion. Sie besagt, daß arterielles und venöses Blut während des gesamten Versuches mit konstanter Stromstärke von der Pumpe gefördert werden. Weiterhin hängt in dem Gefäßsystem Arterie-Kapillare-Vene der Druck in den jeweiligen Abschnitten bei vorgegebenem konstanten Fluß allein von den stromabwärts lokalisierten Widerständen ab. Wird z.B. das Lumen der Gefäße im Bereich des präkapillären Widerstandes geringer, steigt der Druck nur im arteriellen Teil, während Kapillar- und Venendruck unbeeinflußt bleiben (Felix 1984). Der von uns gemessene Perfusionsdruck repräsentiert also nur Änderungen des nachgeschalteten Widerstandes gleichbedeutend dem Arteriolentonus, da die anderen ihn bestimmenden Faktoren wie Blutviskosität und Perfusionsgeschwindigkeit nicht verändert werden. Der Einfluß des postkapillären Widerstandes kann vernachlässigt werden, da er wesentlich kleiner ist als der präkapilläre (Cobbold u.M. 1963, Wallentin 1966, Matsubara u. Sano 1972).

Bei Versuchsbeginn wurde die Höhe des Perfusionsdrucks den Werten des systemischen Blutdrucks angeglichen, indem wir die Strömung entsprechend veränderten, die dann über den Versuchs-

Abb. 2



Laufende Messung des Perfusionsdrucks

Zu Versuchsbeginn stellten wir das Fördervolumen der Perfusionspumpe so ein, daß die Perfusionsdruckhöhe etwa dem mittleren Blutdruck entsprach. Diese Einstellung wurde nicht mehr geändert. Somit variiert den Perfusionsdruck allein der nachgeschaltete Gefäßwiderstand, der in unserer Versuchsanordnung nahezu ausschließlich vom Arteriolentonus hervorgerufen wird.

verlauf hinweg konstant gehalten wurde. Während des Versuches traten dann natürlich große Abweichungen zwischen Perfusionsdruck und systemischem Blutdruck auf, da z.B. eine durch Pharmaka hervorgerufene Blutdrucksenkung zentralnervöser Art der durch die Pumpenrollen isolierten Perfusionsstrecke nicht übermittelt werden kann.

2.3.2. Venöser Ausflußdruck

Der zwischen Vena femoralis und Überlaufgefäß in Höhe des distalen Stumpfes der Vena femoralis gemessene venöse Ausflußdruck setzt sich zusammen aus dem hydrostatischen Druck der Blutsäule zwischen Meßstelle und Flüssigkeitsspiegel im Überlaufgefäß und dem Druck, der sich aus dem Strömungswiderstand der Verbindungsschläuche ergibt. Da die Höhe des Überlaufgefäßes beliebig einstellbar war, konnte jeder gewünschte venöse Ausflußdruck erzeugt werden, durch Senken des Überlaufgefäßes unter das Niveau des Tieres sogar ein negativer.

2.3.3. Transkapillärer Flüssigkeitsaustausch

Zu Versuchsbeginn wurde der venöse Ausflußdruck mit Hilfe der Überlaufkammer auf den Wert eingestellt, bei dem gleich viel Blut in die Überlaufkammer tropfte, wie aus ihr abgezogen wurde. Hier befindet sich die Extremität in einem isovolumetrischen bzw. isogravimetrischen Zustand. Wird hierbei die Überlaufkammer angehoben, pflanzt sich diese hydrostatische Druckerhöhung bis in die Kapillaren fort und führt dort zu einer verstärkten Nettofiltration. Analog führt ein Absenken

des Überlaufgefäßes zu einer Reabsorption. Wichtig dabei ist, daß der venöse Ausflußdruck einen bestimmten Wert nicht unterschreitet, denn dann kollabieren die großen Venen, und der Druck pflanzt sich nicht mehr linear fort (Holt 1941). Bei den von uns verwendeten Perfusionsstärken von 1,4 ml bis 2,6 ml / 100 g Gewebe ist diese Gefahr bei einem venösen Ausflußdruck von unter 8 mm Hg gegeben (Nedopil, Felix u. Remien 1974).

2.3.4. Venenreaktionen

Einen isogravimetrischen Zustand können die Venen selbst stören, z.B. mit einer durch Pharmaka hervorgerufenen Dilatation oder Tonisierung. Felix (1970) stellte für den Venentonus folgende Beziehung auf:

$$VT = e \cdot \frac{(P_{ven} - P_o)}{Vol_{ven}} \cdot L_{ven}$$

wobei e = Materialfaktor

P_{ven} = venöser Ausflußdruck

P_o = interstitieller Druck

L_{ven} = Länge der Venen

Vol_{ven} = Venenvolumen

Da bei intakter Extremität Länge der Venen und P_o nicht oder nur unter sehr großem Aufwand gemessen werden können, erweist sich die direkte Berechnung des Venentonus als nicht möglich. Unter der Annahme einer Konstanz dieser Größen läßt das Verhältnis P_{ven}/Vol_{ven} Rückschlüsse auf den Venentonus zu: Bei

unserer isotonen Meßanordnung bedeutet also eine Volumenzunahme im Überlaufgefäß eine Tonisierung, eine Volumenabnahme eine Dilatation. Oder, anders ausgedrückt: Kontrahieren sich die Venen, geben sie mehr Blut an die Überlaufkammer ab, was bei der Registrierung über das Volumeter einen Anstieg der Kurve verursacht ($\triangle_{Vol}$ im Überlaufgefäß positiv), bei einer Dilatation halten sie das Blut in ihrem Hohlsystem zurück, und die registrierte Kurve fällt ($\triangle_{Vol}$ im Überlaufgefäß negativ). Da die Volumenänderungen an der Registrierung ablesbar sind, lassen sich tonisierende bzw. dilatierende Eigenschaften von Pharmaka direkt quantifizieren.

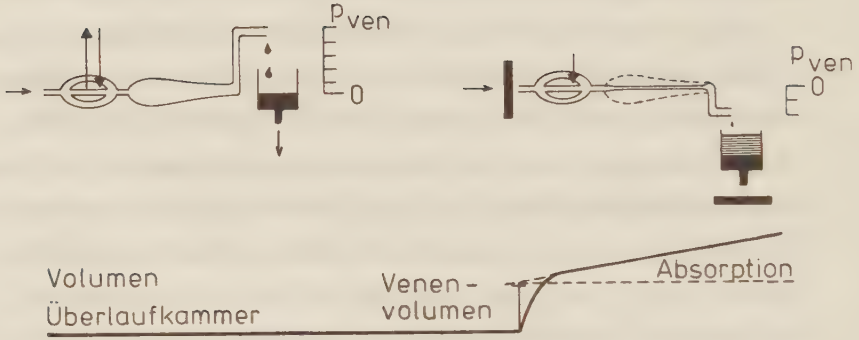
Durch ein Ungleichgewicht im transkapillären Flüssigkeitsaustausch wird ebenfalls der isogravimetrische Zustand gestört. Während einer Nettofiltration gelangt weniger, während einer Nettoreabsorption entsprechend mehr Blut in die Überlaufkammer. Tonusänderungen kann man von einem Ungleichgewicht im transkapillären Flüssigkeitsaustausch im allgemeinen dadurch unterscheiden, daß erstere nach rund ein bis zwei Minuten abgeschlossen sind, während Filtrations- und Reabsorptionsprozesse viele Minuten andauern, da große Flüssigkeitsmengen in den interstitiellen Raum verschoben werden können, ehe z.B. der gesteigerte interstitielle Druck unter anderem als limitierender Faktor auftritt (Pappenheimer u. Soto Rivera 1948).

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit ergibt sich durch die direkte Bestimmung den Venenvolumens.

2.3.5. Venenvolumen (Siehe Abb. 3, S. 18)

Um das Venenvolumen zu bestimmen, unterbrachen wir die Perfusion. Sofort nach Abstellen der Pumpe senkten wir das Überlaufgefäß unter das Niveau der perfundierten Extremität, erzeugten damit einen negativen venösen Ausflußdruck, und das in der Extremität verbliebene Blut floß in die Überlaufkammer. Die über das Volumeter registrierte Kurve zeigte erwartungsgemäß einen sehr steilen, nahezu senkrechten Verlauf, der nach rund 60 Sekunden umbog, sich verflachte und sich einer Geraden bestimmter Steigung asymptotisch näherte. Dabei entsprach der steile Anteil der Kurve hauptsächlich dem herausströmenden intravasalen Volumen, der flache Anteil dem Volumen, das durch Reabsorption aus dem Gewebe mobilisiert wurde. Um den Anteil der reabsorbierten Flüssigkeit vom intravasalen Volumen zu trennen, verbanden wir die Punkte der Volumenregistrierung der zweiten und dritten Minute nach Auslaufbeginn, erhielten dadurch eine Gerade, die der Reabsorption entsprach, und extrapolierten diese Sekante auf den Zeitpunkt Null. Der Abschnitt auf der Volumenachse vom Ausgangswert bis zum Schnittpunkt mit der Absorptionsgeraden wurde als das intravasale Volumen betrachtet.
Um auch geringe Wirkungen von Pharmaka auf den Venentonus zu beurteilen, sind wir, neben dem direkten Vergleich der gemessenen Venenvolumina, auch folgendermaßen verfahren: Wir bestimmten vor der Applikation eines Pharmakons das sog. Ruhevolumen und verglichen damit das zum Ruhevolumen addierte bzw. subtrahierte Blutvolumen, das durch die pharmakainduzierte Tonusänderung ins Überlaufgefäß verdrängt bzw. abgezogen wurde.

Abb. 3



Bestimmung des Venenvolumens

oben: Die Perfusion wird unterbrochen und das Überlaufgefäß unter das Niveau des Tieres gesenkt; dadurch entfällt der effektive Filtrationsdruck (symbolisiert durch den Pfeil nach oben), der venöse Ausflußdruck wird negativ und das Blut fließt aus dem Gefäßsystem in die Überlaufkammer.

unten: Schematischer Kurvenverlauf; durch den Wegfall des venösen Ausflußdruckes kollabieren die Venen und es erfolgt anschließend eine Absorption.

Die Messung des Venenvolumens lieferte nebenbei eine gute Möglichkeit, eventuell noch bestehende Kollateralkreisläufe der Extremität nach der Präparation zu testen. Wenn bei einer Probemessung zu Versuchsbeginn die oben beschriebene Absorptionsgerade eine bestimmte Steigung nicht überschritt, konnten wir annehmen, daß keine Kollateralen mehr bestanden. Wären noch welche vorhanden, würde selbst bei kleinen Umgehungskreisläufen die Kurve wesentlich steiler verlaufen, da die Registrierung sehr empfindlich eingestellt wurde; ein Zentimeter auf der Volumenachse betrug ungefähr 0,2 ml (Manz 1975, Remien 1974).

Der nach Absenken der Überlaufkammer erreichte negative Druck ließ so lange Blut aus der Extremität fließen, solange sich das Gefäßlumen dem kleiner werdenden intravasalen Volumen anpassen konnte. Waren die Gefäße schießlich kollabiert bzw. in ihrem Lumen so klein wie möglich geworden, wurden Adhäsionskräfte wirksam, die den negativen Druck ausglichen. Zu diesem Zeitpunkt schwenkte die Kurve vom steilen zum flachen Anteil. Blut, das von nun an zur Volumenzunahme im Überlaufgefäß führte, konnte nur durch Reabsorption mobilisiert worden sein.

Wie verhält sich das Blutvolumen in Arterien, Arteriolen und im Kapillarsystem beim Auslauf? Nach Remien (1974) kollabieren Arterien und Arteriolen nicht vollständig, ebenso sollen auch in den Venen wegen der Gefäßwandsteifigkeit noch seitliche Kanäle bestehen bleiben (im Querschnitt einer Hantelform

entsprechend). Die Kapillaren sollen ihr Lumen auch bei niedrigen Drücken nicht ändern (Cobbold u.M. 1963, Erikson u. Lisander 1972).

Nedopil (1975) konnte zeigen, daß der arterielle Volumenanteil beim gemessenen Venenvolumen nur 1% beträgt, was obige Behauptungen bestätigt und infolgedessen zu vernachlässigen ist. Von Remien (1974) wurde das im Bein verbliebene Restvolumen bestimmt. Dabei zeigte sich, daß das Restvolumen bei einem venösen Ausflußdruck zwischen 8 und 25 mm Hg nahezu konstant ist und von der gesamten intravasalen Blutmenge etwa 30% beträgt. Da im arteriellen Hochdrucksystem nur 15% des gesamten Blutvolumens fließen (Trautwein 1972), setzen sich die noch verbleibenden 15% aus der in den Kapillaren und seitlichen Kanälen zurückgehaltenen Blutmenge zusammen. Arteriolenkonstringierende Pharmaka ändern auf Grund der Strömungskonstanz nur den Tonus der Arteriolen (als Anstieg des Perfusionsdruckes erkennbar), doch nicht das arterielle Volumen.

Somit können wir zusammenfassend sagen, daß das gemessene Venenvolumen sehr gut das intravasale Venenvolumen repräsentiert, sofern der venöse Ausflußdruck mehr als 8 mm Hg beträgt. Remien (1974) zeigte weiterhin, daß die Venenvolumina bei denervierter Extremität sehr gut reproduzierbar sind, wies jedoch darauf hin, daß bei innervierter Extremität nach wiederholten Volumenbestimmungen stärkere Änderungen auftreten können.

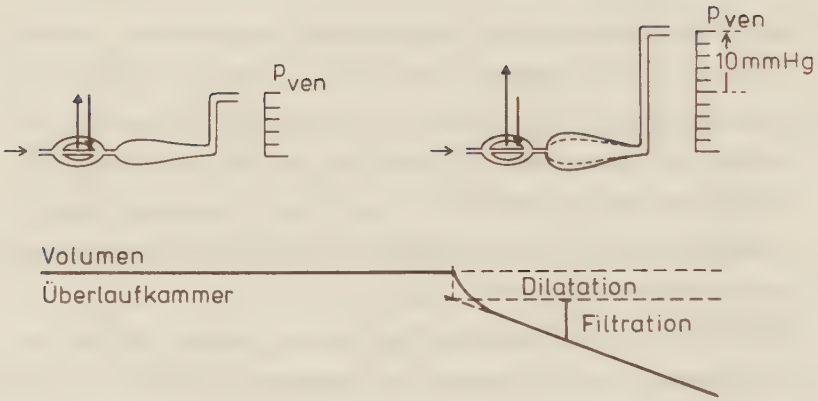
2.3.6. Kapillärer Filtrationskoeffizient (Siehe Abb. 4, S. 22)

Der kapilläre Filtrationskoeffizient wurde folgendermaßen bestimmt: Im isovolumetrischen Zustand wurde der venöse Ausflußdruck rasch um 10 mm Hg erhöht. Das Volumen der Überlaufkammer nahm zunächst sehr schnell, nach ca. 30 Sekunden immer weniger und anschließend nur noch sehr langsam ab. Der anfängliche exponentielle Abfall der registrierten Kurve entspricht der Volumenzunahme durch Erweiterung des Venensystems, der daran anschließende Teil beruht auf einer Nettofiltration (Pappenheimer u. Soto-Rivera 1948, Folkow u. Mellander 1960, Wallentin 1966, Diana u. Shadur 1973). Die Steigung der Verbindungsgeraden zwischen den Punkten nach der dritten und vierten Minute der Volumenregistrierung wurde als Filtrationsrate betrachtet. Dividiert man die Filtrationsrate durch die Zeit und durch die Druckerhöhung und bezieht diesen Quotienten auf 100 g Gewebe, erhält man den kapillären Filtrationskoeffizienten ("capillary filtrations coefficient", CFC), mit der Benennung Milliliter/Minute x mm Hg x 100 g.

Nach Starling (1896) kommen folgende wesentlichen Faktoren für den transkapillären Flüssigkeitsaustausch in Betracht:

a) die Differenz der hydrostatischen Drücke im Kapillarlumen und Interstitium,
b) die Differenz der kolloidosmotischen Drücke von Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit.

Abb. 4



Bestimmung des kapillären Filtrationskoeffizienten

oben: Der venöse Ausflußdruck wird um 10 mm Hg erhöht, damit auch der effektive Filtrationsdruck (symbolisiert durch den Pfeil nach oben)

unten: Schematischer Kurvenverlauf; durch Erhöhen des venösen Ausflußdrucks erfolgt zuerst eine Dilatation der Venen und anschließend eine Filtration

Landis (1927) bestätigte diese Hypothese, Pappenheimer und Soto-Rivera (1948) bewiesen die Gültigkeit dieser Theorie im Tierversuch. Indem sie den venösen Ausflußdruck änderten, stellten sie eine Nettofiltration bzw. Nettoabsorption fest. Gleichzeitig fanden sie, daß die Filtrations- bzw. die Absorptionsrate allein von der Differenz zwischen aktuellem und isogravimetrischem Kapillardruck und nicht von dessen absoluter Größe abhängt. Nach Folkow und Mellander (1970) wird der CFC bestimmt durch das Produkt von Kapillaroberfläche und ihrer Permeabilität. Werden im Versuch keine kapillarschädigenden Substanzen verwendet, ist der CFC somit der gesamten kapillären Austauschfläche direkt proportional (Pappenheimer u. Soto-Rivera 1948, Mellander 1960, Cobbold 1963). Durch eine Druckerhöhung im Kapillargebiet werden außerdem Volumen und "Porengröße" der Kapillaren nicht geändert, das heißt, Oberfläche und Permeabilität bleiben konstant (Cobbold 1963, Kjellmer 1965, Lundgren u. Mellander 1967).

Somit kann der CFC nur dadurch geändert werden, wenn die Anzahl der durchströmten Kapillaren variiert. Steigt also der CFC, dann vergrößert sich die Zahl der durchbluteten Kapillaren, und umgekehrt. Die Regulatoren für die Anzahl der durchströmten Kapillaren, gleichermaßen die "Schleusen" für die Blutverteilung stellen nach Folkow und Mellander (1960) die sogenannten präkapillären Sphinkteren dar. Durch vollständiges Schließen kann ein Sphinkter demnach ein entsprechendes Gebiet vollständig von der Blutzufuhr absperren. Dieses Modell war in jüngerer Zeit sehr umstritten. Histologisch konnten diese Sphinkteren in der Katzenmuskulatur nicht nachgewiesen werden

(Hammersen 1971, Erikson u. Myrhage 1972). Auch von pharmakologischer Seite her wurden die präkapillären Sphinkteren in Frage gestellt (Felix u. Greif 1981).

Für die Messung und Interpretation muß noch folgendes beachtet werden:
Wir legen unseren Berechnungen des CFC zugrunde, daß die Erhöhung des venösen Ausflußdruckes vollständig auf die Kapillaren übertragen wird, wenn vor der Erhöhung ein Mindestdruck von 8 mm Hg bestand, damit sich der venöse Ausflußdruck ungehindert fortsetzen konnte. Von Remien (1974) wird bei strömungskonstanter Perfusion als wichtige Voraussetzung angenommen, daß sich der postkapilläre Widerstand kaum ändert, so daß obige Aussage zutrifft. Dies ist aber bei physiologischer und druckkonstanter Durchblutung nicht der Fall, weil Änderungen des Kapillardrucks von der Höhe des Venendrucks, des arteriellen Drucks und vom Verhältnis des postkapillären zum präkapillären Widerstand abhängig sind. Dieses Verhältnis wird von mehreren Autoren als etwa 1 : 4 angenommen, weswegen nur ungefähr 80% - 85% der Änderung des venösen Ausflußdruckes in die Kapillaren übertragen werden (Landis u. Gibbon 1933, Folkow u.M. 1963, Diana 1970). Wir nehmen an, daß die Unterschiede in unseren Durchblutungsstärken zwischen 1,4 und 2,6 ml/min keine entscheidenden Fehlerquellen enthalten, da die absoluten Unterschiede (bezogen auf das Körpergewicht des jeweiligen Tieres) nicht allzu groß sind.

Welchen Einfluß haben die Faktoren, die den transkapillären Flüssigkeitsaustausch bestimmen? Bei unseren Messungen des CFC setzten wir voraus, daß der effektive interstitielle Druck konstant bleibt. Guyton u.M. (1971) fanden jedoch, daß eine Erhöhung des Venendruckes zu einer Erhöhung des interstitiellen Druckes führt. Pappenheimer (1948) stellte im Gegensatz dazu fest, daß erst eine Filtrationsmenge von rund 30% des Extremitätengewichtes zu einer Erhöhung des hydrostatischen interstitiellen Druckes führt. Außerdem senkt die durch die CFC-Bestimmung filtrierte Flüssigkeit den interstitiellen kolloidosmotischen Druck und steigert den kolloidosmotischen Druck in der Kapillare. Diese Fehlerquellen versuchten wir zum einen dadurch auszuschalten, daß wir die Zeitdauer der CFC-Bestimmung auf 4 Minuten beschränkten, zum anderen dadurch, daß wir CFC- und Messung des Venenvolumens immer nur paarweise durchführten und die Filtration der einen Messung durch die Reabsorption der anderen auszugleichen versuchten. Wir nehmen weiterhin an, daß der unterbrochene Lymphabfluß bei unserer Versuchsdauer noch zu keinem erhöhten interstitiellen Druck führt. Wegen der oben erwähnten Änderung des kolloidosmotischen Druckes bei einer Nettofiltration weist Manz (1975) darauf hin, daß die Bestimmung des CFC nur bei vorher bestehendem isogravimetrischen Zustand erfolgen soll. Der Anstieg des kolloidosmotischen Druckes im Plasma hängt vom Verhältnis der Filtrations- und Perfusionsrate ab. Bei konstanter Perfusion steigt der kolloidosmotische Druck des Kapillarblutes mit Zunahme der Filtrationsrate exponentiell an (Manz 1975). Somit sind unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten, je nachdem, ob die

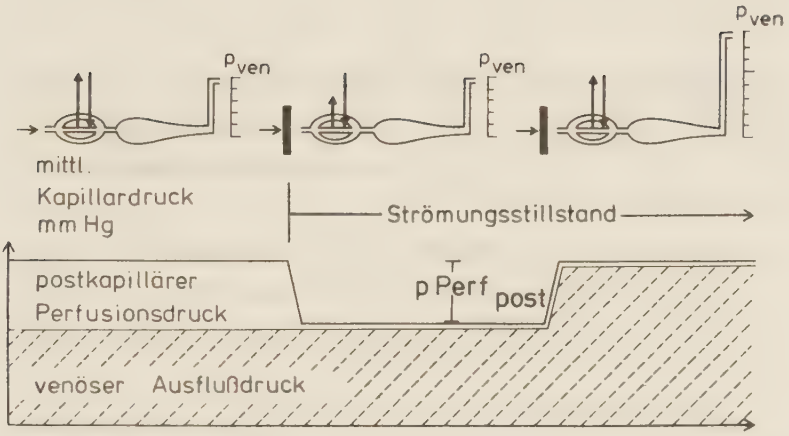
Messung des CFC ausgehend vom isogravimetrischen Zustand oder ausgehend vom Zustand der Filtration erfolgt. Dies konnte durch eigene Untersuchungen bestätigt werden.

2.3.7. Mittlerer Kapillardruck, postkapillärer Perfusionsdruck und postkapillärer Widerstand (Siehe Abb. 5)

Der mittlere Kapillardruck wurde nach der von Johnson (1965) beschriebenen Zero-Flow-Methode bestimmt. Dabei wurde die Perfusionspumpe abgestellt und gleichzeitig der venöse Ausfluß-druck so weit erhöht, bis kein Blut mehr aus der Extremität in die Überlaufkammer tropfte, bis sich die Extremität also in einem isogravimetrischen Zustand befand. Da die Perfusion stillsteht, muß entsprechend dem physikalischen Gesetz der kommunizierenden Röhren der venöse Ausflußdruck dann ebenso groß sein wie der mittlere Kapillardruck. Wird die Perfusions-pumpe wieder eingeschaltet, muß der venöse Ausflußdruck wieder gesenkt werden, bis ein neuer isogravimetrischer Zustand hergestellt ist.

Durch das Abstellen der Perfusion entfällt der hydrostatische Druck, der für die Filtration ins Interstitium und für die Zunahme des kolloidosmotischen Druckes des Kapillarblutes gesorgt hatte. Der gesteigerte kolloidosmotische Druck bewirkt, sobald die Pumpe ausgeschaltet wird, eine Reabsorption aus dem Interstitium, was den isogravimetrischen Zustand stört. Um diesen wiederherzustellen, muß das Niveau der Überlaufkammer so

Abb. 5



Bestimmung des mittleren Kapillardrucks und Berechnung des postkapillären Perfusionsdrucks

oben: Nach Abstellen der Pumpe fällt der effektive Filtrationsdruck (symbolisiert durch den Pfeil nach oben), und der isogravimetrische Zustand ist gestört. Um diesen wieder herzustellen, wird der venöse Ausflußdruck soweit erhöht, bis der fehlende Filtrationsdruck ausgeglichen ist und ein erneut isogravimetrischer Zustand herrscht. Dieser Wert entspricht dem mittleren Kapillardruck

unten: Schema zur Berechnung des postkapillären Perfusionsdrucks

weit gehoben werden, bis der hydrostatische Druck dem mittleren Kapillardruck entspricht, der bei dem zuvor herrschenden isogravimetrischen Zustand vorlag.

Daraus ergeben sich folgende Voraussetzungen für eine möglichst fehlerfreie Bestimmung des mittleren Kapillardruckes:

a) Es muß vor der Messung ein isogravimetrischer Zustand geherrscht haben.
b) Die Angleichung auf einen neuen isogravimetrischen Zustand durch Erhöhen der Überlaufkammer muß schnell erfolgen, damit eine Beeinflussung des kolloidosmotischen Druckes durch reabsorbierte Flüssigkeit vermieden wird.
c) Die Venen dürfen nicht kollabiert sein, damit sich ein ungehinderter Druckausgleich einstellen kann und das Prinzip des kommunizierenden Röhren erfüllt ist.

Der durch die Zero-Flow-Methode bestimmte mittlere Kapillardruck setzt sich zusammen aus dem venösen Ausflußdruck und dem postkapillären Perfusionsdruck (siehe Abb. 5). Der postkapilläre Widerstand wird analog dem Ohmschen Gesetz

$$R\ (\text{Widerstand}) = \frac{U\ (\text{Spannung} = \text{"Druckunterschied"})}{I\ (\text{Stromstärke} = \text{"Flow"})}$$

berechnet.

$$R_{ven} = \frac{P_{pc}}{I}$$

wobei: R_{ven} = postkapillärer Widerstand
P_{pc} = postkapillärer Perfusionsdruck
I = Stromstärke

(Nedopil, Felix u. Remien 1974).

Wir sind von der Voraussetzung ausgegangen, daß bei strömungskonstanter Perfusion Druckanstiege im Gefäßsystem hervorgerufen werden können. Der gemessene Widerstand kann also von den Venulen, kapazitativen Venen oder den größeren ableitenden Venen gebildet werden. Es läßt sich auch nicht vermeiden, daß ein Teil des kapillären Widerstandes mit erfaßt wird, da ja der direkte venöse Einflußdruck nicht gemessen werden kann. Nach Remien (1974) ist der gemessene mittlere Kapillardruck am venösen Ende zu suchen, so daß der Einfluß der Kapillaren vernachlässigt werden kann.

Außerdem kann man durch die Messung des CFC die relative Zahl der durchströmten Kapillaren bestimmen, um eventuell dadurch einen erhöhten Widerstand auszuschließen, der durch eine Verminderung der Anzahl durchströmter Kapillaren hervorgerufen worden ist.

Durch Applikation von Pharmaka, die auf Venulen, kapazitative und ableitende Venen unterschiedliche Effekte bewirken, konnte geklärt werden, daß der postkapilläre Widerstand nur durch den Venulentonus hervorgerufen wird. Als Beispiel seien die Wirkungen von Dihydroergotamin und Acetylcholin angeführt: Dihydroergotamin tonisiert zwar die kapazitativen Venen, ändert jedoch nicht den postkapillären Widerstand (Mellander u. Nordenfelt 1970, Owen u. Stürmer 1971, Manz u. Felix 1974). Acetylcholin erhöht in bestimmten Dosen den postkapillären Widerstand, vermindert aber gleichzeitig den Tonus der kapazi-

tativen Venen und läßt die großen Venen unbeeinflußt (Felix 1984). Auf Grund dieser Ergebnisse kann eine Widerstandserhöhung wohl eindeutig dem Venulentonus zugeordnet werden.

2.4. Versuchsablauf

Vor Versuchsbeginn wurde die Pumpe geeicht. Es wurde ein Teil des arteriellen Blutes aus der Arteria femoralis in das Überlaufgefäß und von dort über die venöse Pumpe in den Tierkreislauf zurückgepumpt, während noch ein arterio-venöser Shunt vorhanden war. Wurden keine Volumenänderungen im Überlaufgefäß registriert, das heißt, wurde auf der registrierten Kurve eine horizontale Gerade aufgezeichnet, war das arteriell geförderte Volumen gleich dem venösen. Anschließend wurde die normale Versuchsanordnung eingestellt.

Danach prüften wir, ob noch Kollateralkreisläufe vorhanden waren, indem wir das Venenvolumen bestimmten (siehe Abschnitt 2.3.5. "Venenvolumen"). Konnte die präparierte Extremität als "dicht" angesehen werden, setzten wir den Versuch fort. Alle intraarteriellen Infusionen wurden mit Hilfe einer Infusionspumpe (Fa. Braun, Melsungen) so lange konstant infundiert, bis die einzelnen Messungen wie mittlerer Kapillardruck, kapillärer Filtrationskoeffizient und Venenvolumen abgeschlossen waren. Intravenös wurde das gleiche Verfahren angewendet, zum Teil wurden die Pharmaka auch von Hand in höherer Dosierung innerhalb 1 Minute injiziert und daran anschließend die einzelnen Parameter gemessen. Die Pharmaka wurden in der Regel in halbstündigem Abstand verabreicht.

Nebenher wurden laufend arterielle Blutgase und der aktuelle pH gemessen (Gas - Check AVL, Analysator nach K. Harnoncourt).

Azidotische Zustände wurden dann mit Natriumhydrogencarbonat ausgeglichen. Danach warteten wir bis zur Infusion des nächsten Pharmakons mindestens eine halbe Stunde, um Überlagerungen der Effekte von Natriumhydrogencarbonat und dem geprüften Pharmakon zu vermeiden.

Bei den Versuchen mit Darmperfusion gaben wir sofort nach Anschluß eines venösen Zuganges bis zu 30 ml Macrodex^{R}, um die durch Verdunstung entstandenen Volumenverluste während der Präparation abzufangen.

Am Ende des Versuchs wurde das in 1 Minute geförderte Blutvolumen, der sog. "Flow", gemessen, der zur Berechnung des postkapillären Widerstandes herangezogen wurde. Dabei wurden zwei Meßzylinder, einer mit dem arteriellen, der andere mit dem venösen Anteil gefüllt. Ergaben sich Differenzen in der geförderten Menge, bedeutete das, daß die Pumpe während des Versuchsverlaufs verstellt worden war und damit die Bedingung einer isovolumetrischen Versuchsanordnung nicht gegeben war. Messungen aus einem solchen Versuch durften nicht verwendet werden!

2.5. Verwendete Pharmaka

Die Pharmaka Nicergolin (Fa. Farmitalia) und Ketanserin (Fa. Janssen) lagen beide als Reinsubstanz in Pulverform vor. Nicergolin wurde in 0,2%iger Weinsäure gelöst; der pH dieser Lösung betrug 5,25. Ketanserin wurde in einer leicht mit Salzsäure angereicherten 0,9%igen Kochsalzlösung aufgelöst (der pH des Lösungsmittels war 5,0).
Weiterhin wurden gegeben:
Noradrenalin (Arterenol^{R})
Adrenalinhydrochlorid (Suprarenin^{R})
Serotonin-Kreatinsulfat (Fa. Merck)
Methansulfonsaures Dihydroergotamin (Dihydergot^{R})
Aus versuchstechnischen Gründen wurden noch angewendet:
D(+)-Glucochloralose (Merck)
Natriumhydrogencarbonat (Fa. Pfitzer)
Heparin (Liquemin^{R})
Dextran (Macrodex^{R})
Zur Verdünnung der Lösungen wurde 0,9%ige Kochsalzlösung verwendet.

2.6. Auswertung und statistische Sicherung der Ergebnisse

Um die Wirkung einzelner Pharmaka an verschiedenen Tieren miteinander vergleichen zu können, rechneten wir die Änderungen der gemessenen Parameter in $\triangle$% um, wobei die Ausgangswerte jeweils 100% bzw. 0% betrugen. Aus den $\triangle$%-Werten errechneten wir die Mittelwerte und die Standardfehler.

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse zogen wir den einfachen bzw. gepaarten t-Test nach Student heran.

Signifikanz war gegeben wenn $p < 0,05$ war. In der Ergebnisdarstellung stellen die Symbole "Stern" oder "x" folgende p-Werte dar:

x: $p < 0,05$

xx: $p < 0,01$

xxx: $p < 0,001$

3. Ergebnisse

In Vorversuchen bestimmten wir die untere und die obere Grenzdosis von Nicergolin, das heißt, einmal die Dosis, die an einem der registrierten Parameter eine noch ablesbare Wirkung zeigt, und zum anderen die Dosis, die, wenn sie nochmals erhöht werden würde, keine oder eine nur geringfügige weitere Steigerung eines beobachtbaren Effektes erzielen würde. Wir orientierten uns an dem Parameter, der sich im Vergleich mit den anderen Meßgrößen am auffälligsten änderte. Das war bei intraarterieller Nicergolingabe der Perfusionsdruck, bei intravenöser der Blutdruck. Bei intraarterieller Applikation bewirkte eine Nicergolindosis von 5,5 µg/kg x min einen sichtbaren Perfusionsdruckabfall, 25 µg Nicergolin/kg x min verminderten den Perfusionsdruck um 35%, durch höhere Dosen konnte er kaum mehr weiter gesenkt werden. Bei intravenöser Gabe ermittelten wir als untere Dosisgrenze 30 µg Nicergolin/kg, als oberere Dosisgrenze 800 µg/kg, dabei fiel der arterielle Mitteldruck auf ca. 35 mm Hg, bei nochmaliger Dosiserhöhung sank er nicht weiter ab.

Ebenfalls in Vorversuchen kontrollierten wir die Lösungsmittel von Nicergolin und Ketanserin auf mögliche eigene pharmakologische Wirkungen. Wir injizierten 0,6 ml einer 2%igen Weinsäurelösung (darin wurde Nicergolin aufgelöst) bei einem gemessenen pH von 5,25 von Hand langsam intravenös. Das entsprach ungefähr der Menge, in der das gelöste Nicergolin in den Versuchsreihen verabreicht wurde. Dabei änderte sich keiner der registrierten Parameter.

Der pH des Lösungsmittels von Ketanserin (mit Salzsäure angereicherte 0,9%ige Kochsalzlösung) lag nach mehrmaligen Messungen zwischen pH 4,9 und 5,1, so daß vom Lösungsmittel selbst keine pharmakologischen Effekte zu erwarten waren.

3.1. Lokale und systemische Wirkung von Nicergolin

Während eine intravenös gegebene Nicergolindosis < 20 µg/kg keine Reaktionen hervorrief, konnten wir durch intraarterielle Applikation der gleichen Dosis deutliche Effekte erzielen. Das bedeutet, daß die Konzentration eines intravenös gegebenen Pharmakons, die nach der kreislaufbedingten Verteilung im Gesamtorganismus wieder in der Peripherie ankam, zu gering war, um dort eine registrierbare Reaktion hervorzurufen. So können wir zwischen lokaler und systemischer Wirkung unterscheiden: Bei intraarterieller Gabe einer geringen Nicergolindosis (< 20 µg/kg x min) läßt sich der Ort der Wirkung auf das Verteilungsgebiet dieser Arterie lokalisieren. Bei intravenöser Applikation braucht man eine weit höhere Dosis um damit eine systemische Reaktion hervorzurufen, und es kann, z.B. bei der Blutdrucksenkung, nicht ohne weiteres auf den Ort der Wirkung geschlossen werden. Durch den Vergleich zwischen lokalen und systemischen Wirkungen können aber Rückschlüsse gezogen werden, wo das Pharmakon seine Wirkung hervorruft.

Wir studierten die Wirkung von Nicergolin an insgesamt 22 Tieren. Das Pharmakon wurde in Dosen zwischen 5,5 und 24 µg/kg x min intraarteriell infundiert und zwischen 30 und 800 µg/kg intravenös injiziert.

3.1.1. Intraarterielle Applikation

Die lokale Nicergolinwirkung wurde an zwei Gefäßgebieten untersucht: an der Extremität (17 Tiere) und am Darm (5 Tiere). Abb. 6 zeigt eine typische Originalregistrierung aus je einem Versuch mit Perfusion der Extremitäten- und Darmgefäße.

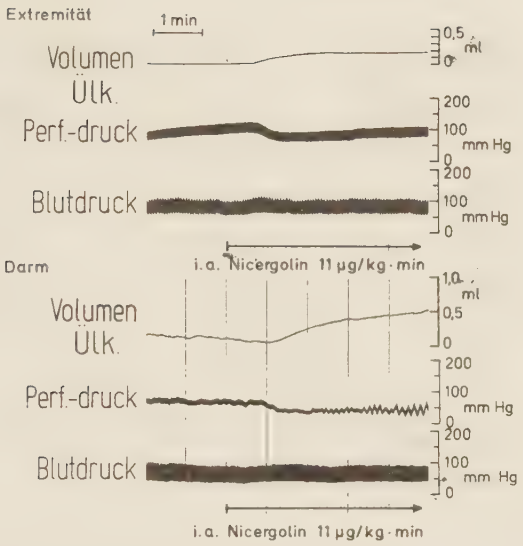
3.1.1.1. Extremität (17 Tiere)

Es war unerheblich, ob vor Nicergolinapplikation Noradrenalin oder ein anderes kurzwirkendes Pharmakon gegeben wurde. Die Nicergolinwirkung wurde dadurch nicht beeinflußt.

Perfusionsdruck: Bei jeder Nicergolingabe sank deutlich der Perfusionsdruck, Nicergolin verminderte also den Arteriolentonus (siehe Tabelle 1, S. 38).

Kapillärer Filtrationskoeffizient: Zur Beurteilung, ob Nicergolin den kapillären Filtrationskoeffizienten beeinflußt, zogen wir nur Werte heran, die gemessen wurden, wenn sich die Extremität zuvor in einem isogravimetrischen Zustand befand. Dies erklärt die geringe Anzahl der Meßdaten. Nicergolin änderte den kapillären Filtrationskoeffizienten nicht signifikant (siehe Tabelle 2, S. 38).

Abb. 6



Wirkung von intraarteriell infundiertem Nicergolin (11 µg/kg x min) auf die Extremitäten- und Darmgefäße. Es dilatiert die Arteriolen und tonisiert die Venen.

Venenvolumen: An der Volumenregistrierung ist in vielen Fällen deutlich erkennbar, daß Nicergolin die Venen tonisiert (siehe Abb. 6). Das Volumen in der Überlaufkammer nahm zwischen 0,03 und 0,18 ml zu. Das gemessene Venenvolumen blieb hingegen unverändert (siehe Tabelle 3, S. 39).

Tab. 1. Perfusionsdrucksenkung durch intraarteriell infundiertes Nicergolin

Dosis (µg/kg x min):		8-14		14-20	
Zahl der Messungen:		n=13		n=6	
		mm Hg	△ %	mm Hg	△%
Kontrolle:	$\bar{x}$	86,2		82,2	
	SE	13,6		11,2	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	62,9	-28,1	56,0	-31,7
	SE	10,3	1,8	7,6	2,9
			xxx		xxx

xxx $p < 0,001$

Tab. 2. Verhalten des kapillären Filtrationskoeffizienten vor und nach intraarterieller Nicergolininfusion

Dosis (µg/kg x min):		8-14		14-20	
Zahl der Messungen:		n=3		n=3	
		(CFC)	△%	(CFC)	△%
Kontrolle:	$\bar{x}$	0,00360		0,00297	
	SE	0,00090		0,00052	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	0,00380	+ 8,9	0,00340	+15,9
	SE	0,00050	13,3	0,00061	9,9
			n.s.		n.s.

(CFC: ml/min x mm Hg x 100 g Gewebe; n.s.: nicht signifikant)

Tab. 3. Verhalten des gemessenen Venenvolumens vor und nach intraarterieller Nicergolininfusion

Dosis (µg/kg x min):		8-14		14-20	
Zahl der Messungen:		n=4		n=7	
		ml	△%	ml	△%
Kontrolle:	$\bar{x}$	1,78		2,24	
	SE	0,14		0,50	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	1,76	-1,27	2,19	-1,62
	SE	0,14	2,50	0,46	1,27
			n.s.		n.s.

(n.s.: nicht signifikant)

Tab. 4. Verhalten des postkapillären Widerstandes vor und nach intraarterieller Nicergolininfusion

Dosis (µg/kg x min):		8-14		14-20	
Zahl der Messungen:		n=5		n=6	
		mm Hg/ml/min	△%	mm Hg/ml/min	△%
Kontrolle:	$\bar{x}$	0,97		0,81	
	SE	0,21		0,05	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	0,78	-20,5	0,69	-12,9
	SE	0,19	8,4	0,08	11,5
			n.s.		n.s.

(n.s.: nicht signifikant)

Postkapillärer Widerstand: Der postkapilläre Widerstand wurde durch Nicergolin nicht signifikant geändert (siehe Tabelle 4, S. 39).

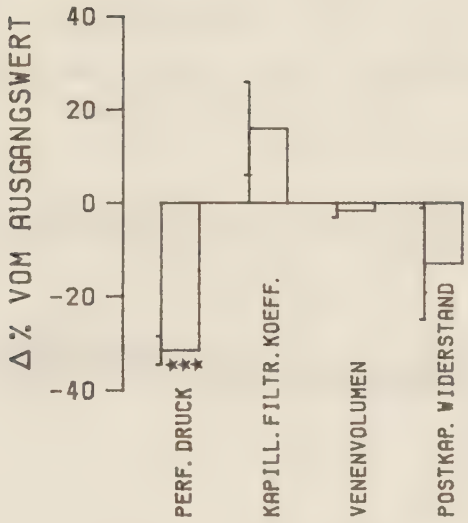
Für eine zusammenfassende graphische Darstellung der Wirkung von intraarteriell appliziertem Nicergolin wurden die durchschnittlichen Werte der höheren Nicergolindosen aus den ersten 4 Tabellen herangezogen (siehe Abb. 7).

3.1.1.2. Darm (5 Tiere)

Nicergolin wirkte am perfundierten Darmsegment qualitativ gleich wie am perfundierten Hinterlauf. Ein auffälliger quantitativer Unterschied war jedoch, daß Nicergolin die Venen am Darm wesentlich deutlicher tonisierte: das Blutvolumen im Überlaufgefäß stieg zwischen 0,1 und 0,6 ml (Nicergolindosis 6-14 µg/kg x min; n = 5). Die Messung des Venenvolumens bestätigte die Venentonisierung, in 3 Fällen nahm es genau um die in das Überlaufgefäß verdrängte Blutmenge ab (siehe Tabelle 5, S. 42).

Das Gefäßgebiet des Darmes war sehr empfindlich für Filtrations- und Reabsorptionsvorgänge. Es war nur bei einem Tier möglich, einen längerdauernden isogravimetrischen Zustand einzustellen, so daß vor und nach Nicergolingabe der kapilläre Filtrationskoeffizient einmal gemessen werden konnte, wobei er unverändert blieb (0,0048 vor und 0,0049 ml/min x mm Hg x 100 g Gewebe nach Nicergolin).

Abb. 7



Wirkung von intraarteriell infundiertem Nicergolin (14-20 µg/kg x min); Änderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden in Δ % angegeben; signifikante Perfusionsdrucksenkung, $p < 0{,}001$)

Die Darmperistaltik verhinderte, den mittleren Kapillardruck zu messen und damit den postkapillären Widerstand zu berechnen. Die andauernde peristaltische Muskeltätigkeit übertrug sich auf das Gefäßsystem, so daß wir keinen isogravimetrischen Zustand einstellen konnten.

Tab. 5. Nicergolininduzierte Venentonisierung am Darm; Vergleich zwischen dem ins Überlaufgefäß verdrängten Blutvolumen und dem gemessenen Venenvolumen (Dosis: 6-14 µg/kg x min i.a.)

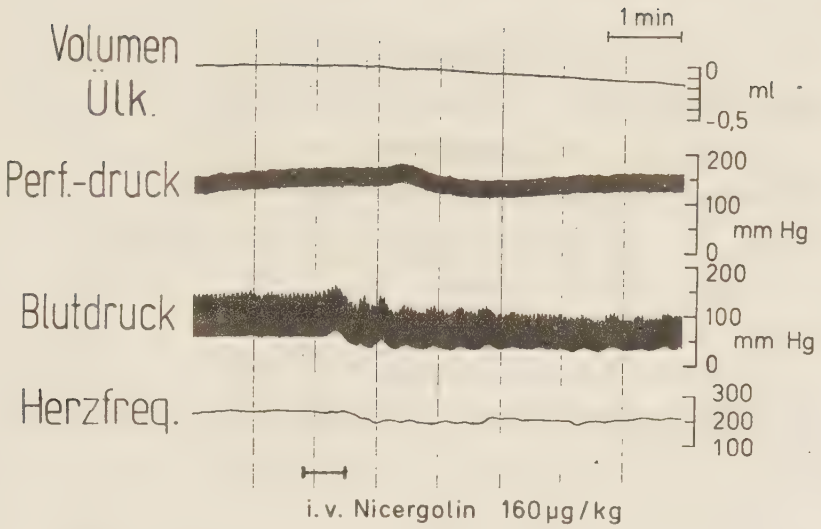
Blutvolumen im Überlaufgefäß	gemessenes Venenvolumen		
	Kontrolle	Nach Nicergolin	Differenz
+ 0,22 ml	1,39 ml	1,10 ml	0,19 ml
+ 0,50 ml	1,65 ml	1,15 ml	0,50 ml
+ 0,60 ml	2,62 ml	2,11 ml	0,51 ml

3.1.2. Intravenöse Applikation (15 Tiere)

Die systemische Nicergolinwirkung wurde ausschließlich an Tieren mit perfundierter Extremität untersucht. Bei den Tieren mit Darmperfusion beschränkten wir uns auf die lokalen Nicergolinwirkungen, da aufgrund des belastenden Eingriffes für die Präparation die Kreislaufverhältnisse oft instabil waren. Abb. 8 zeigt eine typische Originalregistrierung.

Herzfrequenz: Nach Nicergolindosen unter 100 µg/kg änderte sich die Herzfrequenz nicht, bei höheren Dosen (150-400 µg/kg) sank sie regelmäßig von durchschnittlich 165 auf 150 Schläge/min (siehe Tabelle 6, S. 44). Nach 6-12 min erreichte sie wieder den Ausgangswert.

Abb. 8



Wirkung von intravenös injiziertem Nicergolin (160 µg/kg); es senkt Herzfrequenz, Blutdruck und Perfusionsdruck und bewirkt eine Nettofiltration

Blutdruck: Schon nach sehr kleinen Nicergolindosen fiel bereits der Blutdruck. Er erreichte nach 15-20 min wieder den Ausgangswert, solange die Gesamtdosis unter 100 µg/kg lag. Wurden

Tab. 6. Abnahme der Herzfrequenz nach intravenöser Gabe von Nicergolin

Dosis:		150-400 µg/kg	
Zahl der Messungen:		n=22	
		Schläge/min	△%
Kontrolle:	$\bar{x}$	163,6	
	SE	8,6	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	150,9	-8,2
	SE	8,8	1,8
			xxx

xxx $p < 0,001$

Tab. 7. Blutdrucksenkung durch intravenös injiziertes Nicergolin

Dosis (µg/kg):		100-200		200-400		400-800	
Zahl der Messungen:		n=15		n=4		n=8	
		mm Hg	△%	mm Hg	△%	mm Hg	△%
Ausgangswert:	$\bar{x}$	71,5		78,2		75,1	
	SE	5,2		11,2		7,5	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	43,8	-37,0	39,5	-47,9	32,6	-54,7
	SE	3,1	2,9	4,6	5,2	3,5	5,0
			xxx		xxx		xxx

xxx $p < 0,001$

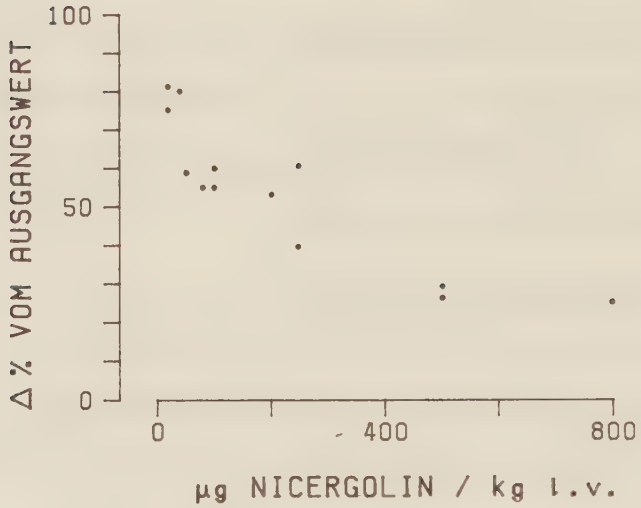
höhere Dosen verabreicht, stieg der Blutdruck nicht mehr bis zum Ausgangswert. Je höher die während des Versuches injizierte Gesamtdosis war, desto geringer war der arterielle Mitteldruck. Dieses Verhalten wird offensichtlich durch einen Kumulationseffekt des Pharmakons verursacht. Ab einer Gesamtdosis von 600 µg/kg konnte der Blutdruck nicht mehr weiter gesenkt werden. Tabelle 7 zeigt die prozentuale Blutdrucksenkung nach Gesamtdosen geordnet (siehe Tabelle 7).

Abb. 9 zeigt die Dosis / Wirkungs-Kurve von Nicergolin. Hierfür berücksichtigten wir nur die Wirkung der zu Versuchsbeginn gegebenen Nicergolindosen, um mögliche Überlagerungen mit der Wirkung anderer Pharmaka auszuschließen. Denn im weiteren Versuchsverlauf wurden Noradrenalin, Adrenalin und auch Serotonin injiziert, die den Blutdruck ebenfalls stark beeinflussen (siehe Abb. 9, S. 46).

Perfusionsdruck: Bei jeder Applikation verminderte Nicergolin deutlich den Perfusionsdruck, bei Ausgangswerten von ca. 90 mm Hg je nach Dosis zwischen 20 und 30% (siehe Tabelle 8, S. 47). Er erreichte jedoch auch bei hohen Nicergolindosen nach 6-15 min den Ausgangswert und stieg sogar darüber (siehe Abb. 10, S. 48), während der Blutdruck noch vermindert blieb.

Der Perfusionsdruck fiel 60-70 sec später als der Blutdruck (dies entspricht der Zeitverzögerung durch die dazwischen geschaltete Pumpe), was darauf hindeutet, daß Nicergolin eine

Abb. 9



Dosis / Wirkungs-Kurve von Nicergolin auf den Blutdruck; der jeweilige Blutdruckwert ist dargestellt in Δ% vom Ausgangswert.

periphere Dilatation der Widerstandsgefäße ausübt und keine neurogen vermittelte (diese wäre zeitlich nahezu gleich mit dem Blutdruckabfall, siehe Abb. 8, S. 43).

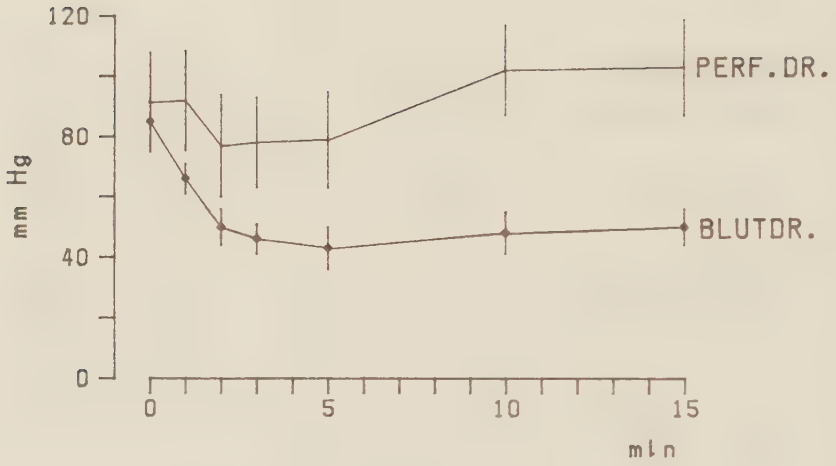
Tab. 8. Perfusionsdrucksenkung durch intravenös injiziertes Nicergolin

Dosis (µg/kg):		100-300		300-600	
Zahl der Messungen:		n=20		n=8	
		mm Hg	△ %	mm Hg	△ %
Ausgangswert:	$\bar{x}$	96,5		90,7	
	SE	12,2		8,8	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	75,6	-20,1	63,9	-29,4
	SE	9,1	2,3	7,0	3,2
			xxx		xxx

xxx $p < 0,001$

Nettofiltration: Von den insgesamt 15 Tieren bewirkte Nicergolin bei 10 Tieren eine 60-90 sec nach dem Blutdruckabfall einsetzende Nettofiltration (siehe Abb. 8, S. 43), bei 2 Tieren davon konnten wir dieses Phänomen auch bei intraarterieller Nicergolininfusion beobachten. Bei den restlichen 5 Tieren fand dagegen keine Nettofiltration statt. Werden alle möglichst zu Versuchsbeginn erstellten Filtrationswerte herangezogen, ergibt sich eine Abhängigkeit der Filtrationsrate von der Nicergolindosis (siehe Abb. 11, S. 49).

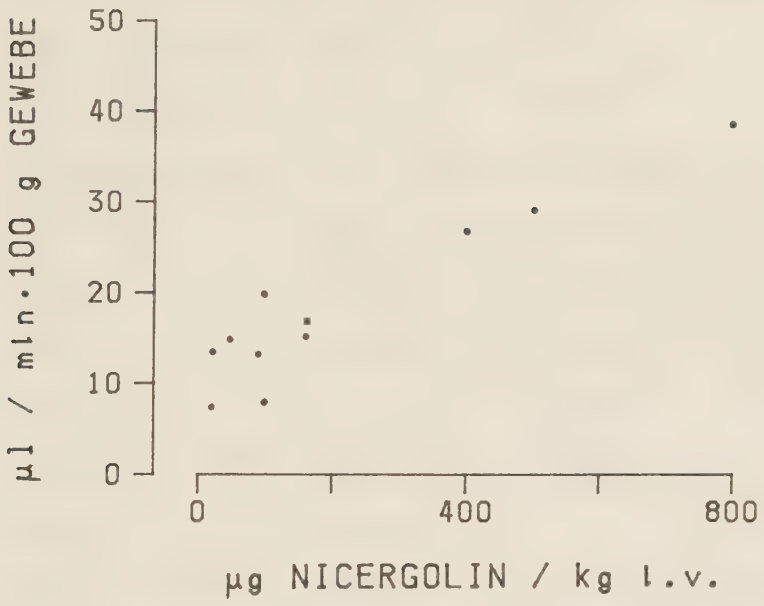
Abb. 10



Änderung von Blutdruck und Perfusionsdruck nach intravenöser Applikation von Nicergolin; der Perfusionsdruck erreicht wieder den Ausgangswert und steigt sogar darüber, während der Blutdruck weiter gesenkt blieb (n=5; 15 Minuten lang beobachtet)

Kapillärer Filtrationskoeffizient: Auf Grund der Forderung, den kapillären Filtrationskoeffizienten nur ausgehend vom isogravimetrischen Zustand zu messen (siehe Methodik 2.3.6.), brachte der Filtrationseffekt von Nicergolin Schwierigkeiten mit sich. Wir bestimmten nun den CFC ausgehend vom Zustand der Filtration kurz nach Nicergolininjektion und anschließend sofort noch einmal, nachdem wir durch Senken des venösen Ausflußdruckes

Abb. 11



Filtrationsrate (in µl/min x 100 g Gewebe) in Abhängigkeit von der intravenös injizierten Nicergolindosis (in µg/kg)

einen isogravimetrischen Zustand eingestellt hatten. Dabei stellte sich heraus, daß die CFC-Werte, die ausgehend vom Zustand der Filtration gemessen wurden, um ca. 35% signifikant kleiner waren als diejenigen, die ausgehend vom isogravimetrischen Zustand gemessen wurden (siehe Tabelle 9, S. 50). Um die Nicergolinwirkung zu beurteilen, verglichen wir daher nur CFC-Werte, die ausgehend vom isogravimetrischen Zustand

Tab. 9. Unterschiedliches Verhalten des kapillären Filtrationskoeffizienten: gemessen ausgehend vom Zustand der Filtration und ausgehend vom isogravimetrischen Zustand

	Zustand der Filtration:		Isogravimetrischer Zustand:	
	Filtrationsrate ml/min	ml/min · mm Hg · 100 g Gewebe	ml/min · mm Hg · 100 g Gewebe	
Absolutwerte:	-0,02	0,0023	0,0036	
	-0,09	0,0038	0,0062	
	-0,04	0,0068	0,0084	
	-0,02	0,0060	0,0070	
	-0,02	0,0045	0,0051	
Mittelwerte:	$\bar{x}$	0,00468	0,00608	
	SE	0,00079	0,00082	
	%		+34,97	x
	SE		10,33	

x $p < 0,05$

gemessen wurden. Kontrollen und Werte nach Nicergolingabe waren nicht signifikant verschieden, Nicergolin änderte also den CFC nicht (siehe Tabelle 10).

Venenvolumen: Die bei intraarterieller Nicergolingabe oft zu sehende Venentonisierung war bei intravenöser Applikation bei nur 3 von 15 Tieren vorhanden und außerdem wesentlich geringer. Das gemessene Venenvolumen blieb unverändert (siehe Tabelle 11).

Tab. 10. Verhalten des kapillären Filtrationskoeffizienten vor und nach intravenöser Nicergolingabe

Dosis (µg/kg):		100-300	
Zahl der Messungen:		n=6	
		ml/min · mm Hg · 100 g Gewebe	△%
Kontrolle:	$\bar{x}$	0,00475	
	SE	0,00064	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	0,00502	+8,4
	SE	0,00051	6,2
			n.s.

(n.s. nicht signifikant)

Tab. 11. Verhalten des gemessenen Venenvolumens vor und nach intravenöser Nicergolingabe

Dosis (µg/kg):		100-300	
Zahl der Messungen:		n=11	
		ml	△%
Kontrolle:	$\bar{x}$	1,980	
	SE	0,19	
Nach Nicergolin:	$\bar{x}$	1,974	-0,71
	SE	0,20	3,84
			n.s.

(n.s. nicht signifikant)

Postkapillärer Widerstand: In den Fällen, in denen Nicergolin eine Filtration hervorrief, konnte der mittlere Kapillardruck erst dann bestimmt werden, nachdem wir den venösen Ausflußdruck gesenkt und somit einen isogravimetrischen Zustand eingestellt hatten. Mit dem, ausgehend von einem erneut isogravimetrischen Zustand, gemessenen postkapillären Perfusionsdruck errechneten wir den postkapillären Widerstand. Sowohl in den Fällen mit Filtration als auch in denen ohne Filtration änderte sich der postkapilläre Widerstand nicht einheitlich: bei vorhergehender Filtration nahm er in 5 Fällen zu, in 4 Fällen ab und blieb in 3 Fällen gleich, ohne vorhergehende Filtration nahm er in 3 Fällen zu, in 3 Fällen ab und blieb in 1 Fall gleich (siehe Tabelle 12).

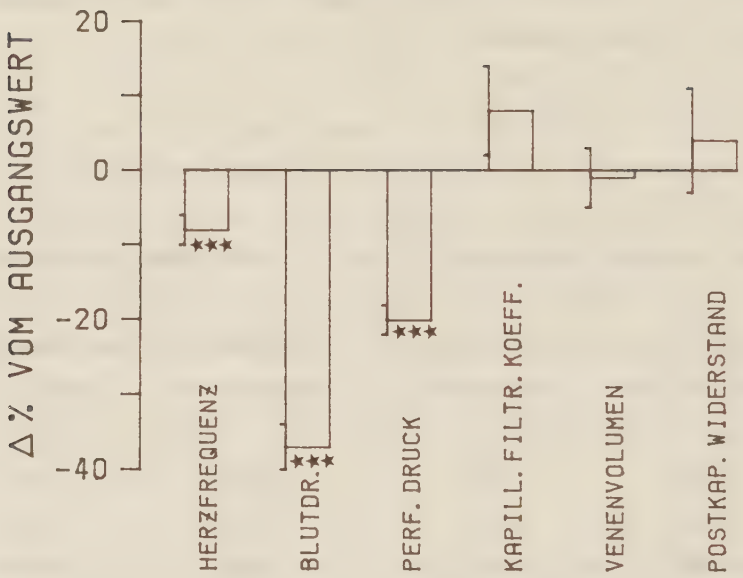
Atmung: Nicergolin erhöhte in Dosen > 100 µg/kg leicht die Atemfrequenz und veranlaßte das Tier zu tieferer Inspiration. Das Atemzeitvolumen wurde dabei in der Regel kleiner. Nach Nicergolindosen unter 100 µg/kg blieb die Atmung unverändert.

Die intravenöse Wirkung von Nicergolin auf Herzfrequenz, Blutdruck, Perfusionsdruck, Venenvolumen, kapillärer Filtrationskoeffizient und postkapillärer Widerstand wurde in Abb. 12, S. 54, nochmals graphisch zusammengefaßt (es wurden bei Blutdruck und Perfusionsdruck jeweils die Wirkungen der niedrigen Nicergolindosen herangezogen, siehe Tabelle 7, S. 44 und 8, S. 47, bei Postkapillärer Widerstand wurden alle Werte der Tabelle 12 mit berücksichtigt).

Tab. 12. Verhalten des postkapillären Widerstandes vor und nach intravenöser Nicergolingabe (Dosis: 100-300 µg/kg: Absolutwerte)

Fälle mit Filtration n=12		Fälle ohne Filtration n=7	
Kontrolle mmHg/ml/min	Nach Nicergolin mmHg/ml/min	Kontrolle mmHg/ml/min	Nach Nicergolin mmHg/ml/min
1,222	1,444	0,795	0,909
1,222	1,333	0,666	0,888
1,087	1,196	1,087	1,630
0,987	1,522		
0,750	1,000		
1,350	1,350	1,170	1,170
1,222	1,222		
1,170	1,170		
1,087	0,761	1,522	1,304
0,780	0,560	1,136	0,909
0,750	0,625	0,833	0,714
0,702	0,658		

Abb. 12



Wirkung von intravenös injiziertem Nicergolin; Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in Δ%; signifikante Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Perfusionsdrucks, $p < 0{,}001$

3.2. Einfluß von Nicergolin auf die Wirkung von Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin

An insgesamt 13 Tieren untersuchten wir, ob Nicergolin die Wirkungen der oben genannten Pharmaka hemmen kann. Kontrollwerte waren die durch Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin hervorgerufenen Wirkungen auf Herzfrequenz, Perfusionsdruck, Blutdruck, Venenvolumen, kapillären Filtrationskoeffizienten, postkapillären Widerstand und Atmung. Damit wurden die Effekte dieser Pharmaka nach Nicergolingabe verglichen.

3.2.1. Einfluß von Nicergolin auf die Effekte von intraarteriell infundiertem Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin

Wir prüften, ob Nicergolin sympatholytisch und serotoninantagonistisch wirkt. Dabei versuchten wir, die lokalen Effekte der genannten Pharmaka, die durch intraarterielle Infusion ausgelöst wurden, durch Nicergolin zu hemmen. Dieses wurde hierfür sowohl intraarteriell als auch intravenös appliziert. In zwei Versuchen infundierten wir dann noch zusätzlich Dihydroergotamin, um dessen α-adrenolytische Wirkung mit der von Nicergolin zu vergleichen.

Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin wurden vorwiegend so dosiert, daß die Reaktion etwa 50 bis 70% der maximal möglichen Antwort betrug, damit eine eventuell hervorgerufene Hemmung qualitativ und quantitativ gut beurteilt werden konnte.

Die Dosierungen betrugen:

Noradrenalin: 0,18-1,45 µg/kg x min (vorwiegend verwendete Dosis: 0,25 µg/kg x min)

Adrenalin: 0,3-0,35 µg/kg x min

Serotonin: 2,4-10 µg/kg x min

Nicergolin intraarteriell: 5,4-67 µg/kg x min

Nicergolin intravenös: Einzeldosis: 50-400 µg/kg
Gesamtdosis: bis 2000 µg/kg

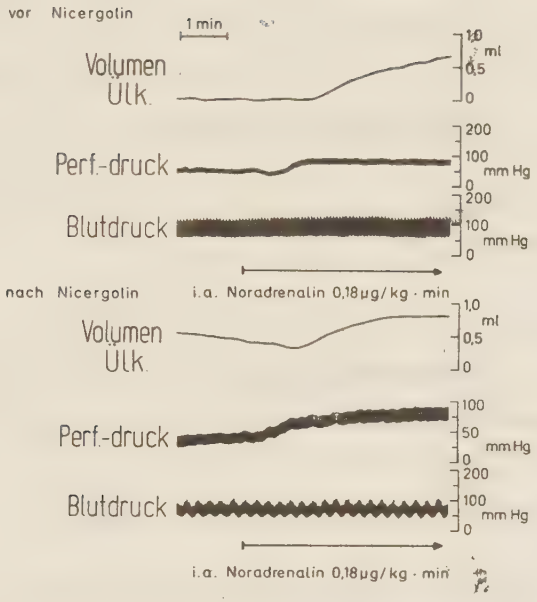
Dihydroergotamin: 13,5 µg/kg x min.

3.2.1.1. Noradrenalin (8 Tiere)

Noradrenalin (0,20-0,45 µg/kg x min i.a.) erhöhte den Perfusionsdruck und verminderte das Venenvolumen. Es änderte den kapillären Filtrationskoeffizienten nicht signifikant, erhöhte aber signifikant den postkapillären Widerstand.

Perfusionsdruck: Zunächst wollten wir den Noradrenalin-induzierten Perfusionsdruckanstieg durch intravenös injiziertes Nicergolin (Gesamtdosis bis 1000 µg/kg) hemmen. Intravenös gegebenes Nicergolin beeinflußte die Noradrenalinwirkung nicht: Der Perfusionsdruck stieg vor Nicergolingabe von 59,2 mm Hg auf 108,4 mm Hg (entspricht 83,3%; SE 19), nach Nicergolingabe von 59,0 mm Hg auf 110,3 mm Hg (entspricht 87,3%; SE 21,2; n = 5; siehe Abb. 13).

Abb. 13



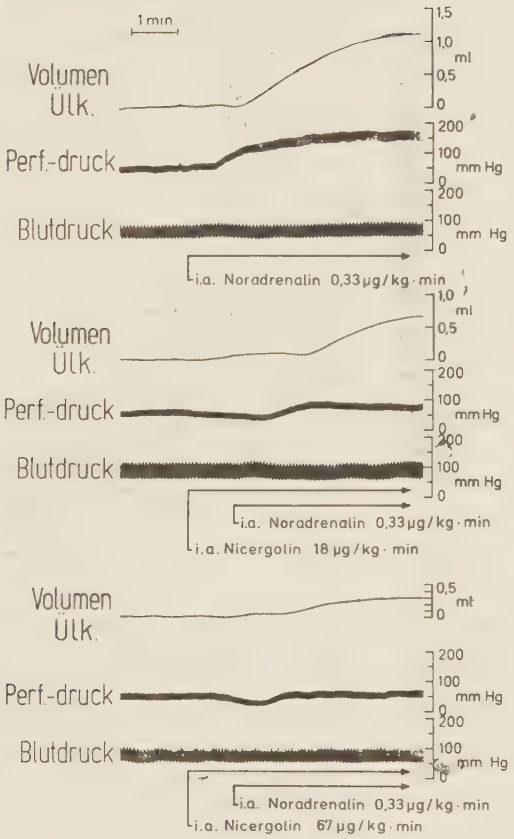
Wirkung von intraarteriell infundiertem Noradrenalin (0,18 µg/kg x min i.a.) vor und nach intravenöser Nicergolingabe (300 µg/kg i.v.); trotz Blutdrucksenkung durch Nicergolin tonisierte Noradrenalin Arteriolen und Venen; in der unteren Abbildung wurde die Registrierung um den Faktor zwei empfindlicher eingestellt, dadurch ergab sich ein anderer Maßstab und eine breitere Bande des registrierten Perfusionsdrucks.

Deshalb versuchten wir, den durch Nordrenalin ausgelösten Perfusionsdruckanstieg durch gleichzeitige intraarterielle Nicergolininfusion zu hemmen. In 2 Versuchen infundierten wir Nicergolin intraarteriell in relativ hoher Dosierung (bis 67 µg/kg x min), nach genau 1 min wurde dann Noradrenalin (bis zu 33 µg/kg x min) zusätzlich infundiert. Wie aus Abb. 14 ersichtlich ist, ließ sich dabei der Perfusionsdruckanstieg auf ungefähr 1/3 reduzieren (nur noch 26% SE 4 des ursprünglichen Anstieges; siehe Abb. 14).

Anschließend gaben wir in denselben Versuchen ebenfalls mit Hilfe gleichzeitiger intraarterieller Infusion Dihydroergotamin, worauf sich der Perfusionsdruckanstieg fast vollständig hemmen ließ (noch 5% SE 4 des ursprünglichen Anstieges; siehe Abb. 15, S. 60).

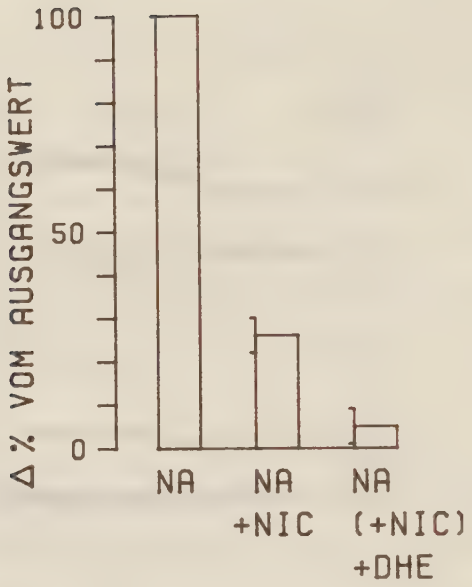
Venenvolumen: Die in allen Versuchen deutliche Noradrenalin-induzierte Venentonisierung war ebenfalls erst dann zu hemmen (jedoch nie vollständig), wenn Nicergolin gleichzeitig intraarteriell infundiert oder unmittelbar vor der Noradrenalininfusion intravenös injiziert wurde. Waren mehr als 10-15 min nach der letzten intravenösen Nicergolingabe vergangen, war eine Hemmung nicht mehr nachzuweisen, die Noradrenalin-induzierte Venentonisierung lag im Bereich der vorhergehenden Kontrolle (siehe Abb. 13, S. 57 und 14).

Abb. 14



Zunehmende Hemmung der Effekte von intraarteriell infundiertem Noradrenalin durch gleichzeitige intraarterielle Nicergolin-infusion in steigender Dosierung; die Noradrenalin-induzierte Arteriolen- und Venentonisierung waren gehemmt; zu erkennen ist außerdem die minimale Venentonisierung durch das 1 min früher infundierte Nicergolin

Abb. 15



Hemmung des Noradrenalin-induzierten Perfusionsdruckanstieges (Dosis: 0,33 µg/kg x min i.a.) durch gleichzeitig infundiertes Nicergolin (Dosis: 0,67 µg/kg x min i.a.) bzw. durch anschließend gleichzeitig intraarteriell infundiertem Dihydroergotamin (Dosis: 13,5 µg/kg x min i.a.)

Die Hemmung der Noradrenalinwirkung an den Venen durch Nicergolin war statistisch signifikant:
Noradrenalin konnte vor intravenöser Nicergolingabe das gemessene Venenvolumen noch um durchschnittlich 1,81 ml auf 1,56 ml um 13,5% vermindern, nach Nicergolin dagegen nur mehr von 1,84 ml auf 1,75 ml um 4,9% (siehe Tabelle 13).

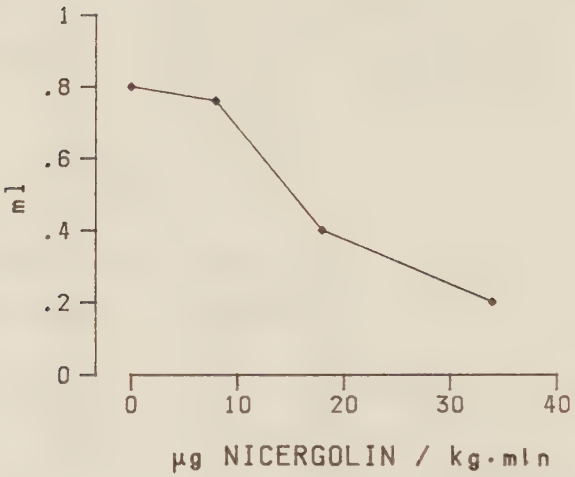
Tab. 13. Hemmung der Noradrenalin-induzierten Venentonisierung (Dosis: 0,18-0,30 µg/kg x min i.a.) durch unmittelbar vorausgehende intravenöse Nicergolininjektion (Dosis: 100-300 µg/kg i.v.; n=3)

		gemessenes Venenvolumen				
		vor Nicergolin		nach Nicergolin		
		ml	△%	ml	△%	
Kontrolle:	$\bar{x}$	1,81		1,84		
	SE	0,13		0,15		
Nach Noradrenalin:	$\bar{x}$	1,56	-13,5	1,75	-4,9	x
	SE	0,13	3,4	0,14	0,9	

x $p < 0,05$

In Abb. 16 wurde die Noradrenalin-induzierte Venentonisierung anhand des in das Überlaufgefäß verdrängten Blutvolumens in Abhängigkeit zur intraarteriell infundierten Nicergolindosis dargestellt, wobei alle Werte aus einem Versuch stammen (siehe Abb. 16, S. 62). Die Abbildung zeigt, daß mit zunehmender Nicergolindosis die Venentonisierung durch die gleiche Noradrenalindosis (0,18 µg/kg x min) deutlich gehemmt wird.

Abb. 16



Hemmung der Noradrenalin-induzierten Venentonisierung (dargestellt anhand des ins Überlaufgefäß verdrängten Blutvolumens) in Abhängigkeit von der gleichzeitig intraarteriell infundierten Nicergolindosis; alle Werte stammen von einem einzigen Tier

Kapillärer Filtrationskoeffizient: Zwar steigerte Noradrenalin den kapillären Filtrationskoeffizienten von 0,00376 (SE 0,00044) auf 0,00442 (SE 0,00059) um 16,0% (SE 5,3), die Erhöhung war jedoch nicht signifikant. (Benennung des CFC: ml/min x mm Hg x 100 g Gewebe, n = 10). Nach Nicergolin konnte Noradrenalin den CFC von 0,00478 (SE 0,00040) auf 0,00493 (SE 0,00056) nur noch um 1,6% (SE 5) steigern (n = 10). Wurden die beiden Steigerungsraten statistisch verglichen, war die Hemmung nicht signifikant.

Postkapillärer Widerstand: Signifikant hingegen war die Blockade des Anstiegs vom postkapillären Widerstand. Vor Nicergolingabe erhöhte ihn Noradrenalin um 56,6% (SE 25,1), nach Nicergolinapplikation nur mehr um 5,8% (SE 4,0). [Absolutwerte: vor Nicergolin: 0,86 mm Hg/min/ml (SE 0,1) auf 1,36 (SE 0,13; n = 5); nach Nicergolin: 0,85 (SE 0,08) auf 0,91 (SE 0,1; n = 8)].

3.2.1.2. Adrenalin (2 Tiere)

Adrenalin (0,3-0,35 µg/kg x min i.a.) wirkte qualitativ wie Noradrenalin, ähnlich war auch die Hemmbarkeit der Adrenalineffekte durch Nicergolin. Es sei allein die Hemmung der adrenalininduzierten Venentonisierung beschrieben. Wir konnten diese durch 80-250 µg/kg intravenös injiziertes Nicergolin unmittelbar vor Adrenalininfusion hemmen. Zum statistischen Vergleich wurde das ins Überlaufgefäß verdrängte Blutvolumen herangezogen: vor Nicergolingabe: 0,46 ml (SE 0,01), nach Nicergolin: 0,19 ml (SE 0,08; n = 4; $p < 0,05$).

3.2.1.3. Serotonin (3 Tiere)

Auf Grund der chemischen Verwandtschaft von Nicergolin zu Serotoninantagonisten waren serotoninhemmende Eigenschaften zu erwarten. Wir konnten jedoch keine Hemmung irgendeines Serotonineffektes dabei nachweisen. Die Wirkung von Serotonin ist im Abschnitt 3.3.2. im Zusammenhang mit Ketanserin beschrieben.

3.2.2. Einfluß von Nicergolin auf die Effekte von intravenös injiziertem Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin

In dieser Versuchsreihe versuchten wir, die intravenösen Wirkungen von Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin durch zuvor ebenfalls intravenös injiziertes Nicergolin zu hemmen. Die Pharmaka wurden - ähnlich wie bei intraarterieller Anwendung - vorwiegend so dosiert, daß eine Hemmung qualitativ und quantitativ gut beurteilt werden konnte.

Noradrenalin: 0,64-5,5 µg/kg (vorwiegend verwendete Dosis: 1,0-2,0 µg/kg)

Adrenalin: 1,5-1,8 µg/kg

Serotonin: 60 µg/kg

Nicergolin: Einzeldosen: 150-600 µg/kg

Gesamtdosis: bis 4000 µg/kg.

3.2.2.1. Noradrenalin (8 Tiere)

Noradrenalin (1,0-2,0 µg/kg i.v.) verminderte nur minimal die Herzfrequenz, steigerte regelmäßig Perfusionsdruck und Blutdruck und rief eine leichte Atemhemmung hervor.

Herzfrequenz: Bei intravenöser Gabe von Noradrenalin in mittleren Dosen änderte sich die Herzfrequenz in der Regel nicht, in wenigen Fällen sank sie minimal. Lediglich bei 1 Tier fiel die Herzfrequenz deutlich reflektorisch nach dem hervorgerufenen Blutdruckanstieg, worauf wenige Sekunden später auch dieser fiel, begleitet von einer geringen Atemhemmung in Form

eines Frequenzabfalls der Atemzüge. Von Nicergolin wurden die durch Noradrenalin hervorgerufenen Effekte auf die Herzfrequenz, soweit überhaupt vorhanden, nicht beeinflußt.

Perfusionsdruck: Der Noradrenalin-induzierte Perfusionsdruckanstieg ließ sich analog zur Versuchsreihe mit intraarterieller Applikation nur dann hemmen, wenn unmittelbar zuvor Nicergolin intravenös verabreicht wurde. Für diese Kombination liegen 3 Meßwerte vor: vor Nicergolingabe konnte Noradrenalin den Perfusionsdruck von 85,6 mm Hg (SE 24,7) auf 101,6 mm Hg (SE 26,8) steigern, nach unmittelbar vorausgehender Nicergolingabe nur mehr von 83,3 mm Hg (SE 19,5) auf 87,3 mm Hg (SE 31,2). Die Hemmung, berechnet nach prozentualen Steigerungsraten, war signifikant (vor Nicergolin + 35,3%, SE 8,7, nach Nicergolin + 3,7%, SE 2,9, $p < 0,05$).

Blutdruck: Noradrenalin steigerte regelmäßig (bis auf eine reflektorische Senkung) den Blutdruck von durchschnittlich 78,6 mm Hg (SE 2,9) auf 101,1 mm Hg (SE 5,4; $n = 4$), was einer Steigerung von ca. 25% entspricht. Kumulierte im weiteren Versuchsverlauf die Nicergolindosis über 250 µg/kg (nach abwechselnder Noradrenalin- und Nicergolingabe), sank der Blutdruck auf ein recht tiefes Niveau. (Mittlerer Ausgangswert vor Nicergolingabe: 69,1 mm Hg, SE 6,2; mittlerer Wert nach Nicergolingabe 42,4 mm Hg, SE 4,8; $n = 4$.) Wurde jetzt wieder Noradrenalin injiziert, konnte es den Blutdruck nur noch auf einen mittleren Wert von 59,6 mm Hg steigern (Kontrollwert vor Noradrenalininjektion: 42,7 mm Hg, SE 4,5. Durch Noradrenalin erreichter Blutdruckwert: 59,6 mm Hg, SE 4,8; $n = 4$), obwohl

die prozentuale Steigerung sogar noch höher als zu Versuchsbeginn vor Nicergolingabe war, nämlich über 40%. Es dürfen für die Beschreibung der Noradrenalinhemmung in diesem Falle nicht die prozentualen Steigerungsraten herangezogen werden.

Lag also die in einem Versuch gegebene Gesamtdosis von Nicergolin unter 250 µg/kg, konnte Noradrenalin den Blutdruck bis zum Ausgangswert vor Nicergolingabe steigern (das entspricht gemittelt 69,1 mm Hg), war die Nicergolingabe höher, wurde dieser Wert nicht mehr erreicht.

Die Hemmung der Noradrenalinwirkung war um so ausgeprägter, je höher die Nicergolindosis unmittelbar vor Noradrenalininjektion war. Auch bei sehr hohen Nicergolindosen (1000 µg/kg) konnte man jedoch einen minimalen noradrenalininduzierten Blutdruckanstieg immer noch erkennen.

Die Anstiegsteilheit des Blutdrucks war nach Nicergolingabe gleich. Das Ende der Noradrenalinwirkung trat nach Nicergolingaben wesentlich schneller ein als bei den Kontrollen. Dort fielen die Blutdruckwerte nach Beendigung der Noradrenalininfusion mit einer Geschwindigkeit von 19 mm Hg/min (SE 1; n = 3) auf einen Wert, der durchschnittlich 6 mm Hg über dem Ausgangswert lag und auch nach 10 min noch nicht auf das Ausgangsniveau gesunken war. Wurde aber vor Noradrenalin Nicergolin gegeben, fiel der Blutdruck nach Beendigung der Noradrenalininfusion steiler, mit einer Geschwindigkeit von 59 mm Hg/min (SE 9; n = 3), auf den Ausgangswert oder sogar

darunter. Durch Erhöhen der Noradrenalindosis auf maximal 5,5 µg/kg konnte die durch hohe Nicergolindosen fast vollständige Hemmung der Noradrenalinwirkung teilweise rückgängig gemacht werden, was auf einen kompetitiven Antagonismus hindeutet.

In zwei Versuchen wurde die Noradrenalin-induzierte Blutdrucksteigerung auch nach hohen Nicergolindosen nicht gehemmt. Obwohl Nicergolin in diesen beiden Versuchen den Blutdruck deutlich senkte, konnte Noradrenalin immer wieder den zu Versuchsbeginn bestehenden Ausgangswert herbeiführen, in einem Versuch sogar noch höhere Werte. Auffällig war, daß Nicergolin die Blutdruckwirkung von Noradrenalin erst in sehr hohen Dosen hemmt, während die Venentonisierung schon bei damit in Relation gesetzten kleineren Dosen abzuschwächen war.

Atmung: Parallel zur Blutdruckwirkung hob Nicergolin die durch Noradrenalin verursachte minimale Atemhemmung auf, und zwar in den vier von sechs Versuchen, in denen auch Noradrenalin den Blutdruck nicht mehr bis zum Ausgangswert steigern konnte. In den beiden anderen Versuchen, in denen diesbezüglich keine Hemmung erkennbar war, verminderte Noradrenalin nach Nicergolin die Atmung sogar deutlicher. Vor Nicergolingabe beeinflußte Noradrenalin die Atmung folgendermaßen: ein leichter Frequenzabfall von 18,5 (SE 1,5) auf 16,7 Atemzüge/min (SE 1,5; n = 2) begleitete eine Verflachung der Atmung, d.h. eine Verschiebung der Atemzüge in Richtung Exspiration, wobei das Atemzugvolumen kleiner wurde. Nach Nicergolin fiel die Frequenz nur noch

minimal von 15,5 (SE 0,9) auf 14,7 (SE 0,7; n = 2). Die prozentualen Frequenzänderungen vor und nach Nicergolingabe unterschieden sich voneinander nicht signifikant.

3.2.2.2. Adrenalin (2 Tiere)

In zwei Versuchen wurde die Wirksamkeit von Nicergolin gegenüber intravenös gegebenem Adrenalin untersucht, in einem davon in direktem Vergleich zur Hemmung von Noradrenalin.

Blutdruck: Bei einem Tier wurde der durch Adrenalin erreichte maximale Blutdruckwert zu Versuchsbeginn durch Nicergolindosen von 80-560 µg/kg nicht beeinflußt, beim zweiten war sowohl die Adrenalin- als auch die Noradrenalin-induzierte Blutdrucksteigerung durch Nicergolindosen von 250 µg/kg vermindert.

Perfusionsdruck: Der Anstieg des Perfusionsdrucks ließ sich nicht hemmen, Nicergolin wurde jedoch mehr als 10 min vor Adrenalingabe injiziert. [Werte: vor Nicergolin von 68,5 mm Hg (SE 5,8) auf 91,2 mm Hg (SE 9,0; n = 5); nach Nicergolin von 72,0 mm Hg (SE 4,9) auf 101,6 mm Hg (SE 11,3; n = 6), was vor Nicergolingabe einer 33,7%igen Steigerung (SE 9,0), und nach Nicergolin einer 40,1%igen Steigerung (SE 15,5) entspricht].

Für andere Parameter sind keine Werte vorhanden.

3.2.2.3. Serotonin (3 Tiere)

Da Nicergolin die Wirkungen von intraarteriell infundiertem Serotonin nicht abschwächte, erwarteten wir auch bei intravenöser Gabe keine Hemmung. Intravenös injiziertes Serotonin senkte den Blutdruck und tonisierte Arteriolen und Venen, unabhängig davon, ob Nicergolin voraus gegeben wurde.

Blutdruck: Der durch Serotonin ausgelöste Blutdruckabfall bei 3 Tieren wurde durch Nicergolin in keiner Hinsicht beeinflußt.

Perfusionsdruck: In den Kontrollen steigerte Serotonin den Perfusionsdruck um 22,4% (SE 9,4), nach Nicergolin stieg er 30,7% (SE 18,4). Absolutwerte: vor Nicergolin von 109,7 mm Hg (SE 9,8) auf 133,0 mm Hg (SE 12,7); nach Nicergolin von 97,5 mm Hg (SE 10,5) auf 123,5 mm Hg (SE 10,2; n = 4) .

Venenvolumen: Die geringe serotonininduzierte Venentonisierung von 6,3% (SE 0,8) wurde durch Nicergolin ebenfalls nicht gehemmt. Sie betrug nach Nicergolingabe 4,7% (SE 0,9). [Absolutwerte: vor Nicergolin von 1,9 ml (SE 0,19) auf 1,78 ml (SE 0,18); nach Nicergolin von 1,95 ml (SE 0,11) auf 1,86 ml (SE 0,10; n = 3)].

3.3. Einfluß von Ketanserin auf die Effekte von intraarteriell infundiertem Noradrenalin und Serotonin

An insgesamt 17 Tieren wurde untersucht, ob Ketanserin die Wirkungen von intraarteriell appliziertem Noradrenalin und Serotonin hemmen kann. Die Pharmaka wurden wiederum so dosiert, daß eine eventuelle Hemmung gut quantifiziert werden konnte. Ketanserin wurde dabei nur intravenös gegeben.

Noradrenalin: 0,14-0,8 µg/kg x min
Serotonin: 2,4-10 µg/kg x min
Ketanserin: Einzeldosen: 60-1000 µg/kg
Gesamtdosis: bis 4000 µg/kg.

3.3.1. Noradrenalin (6 Tiere)

Die α-adrenolytische Wirkung von Ketanserin wurde anhand der Hemmung der Noradrenalinwirkung auf die präkapillären Widerstandsgefäße und die Venen untersucht. Werte für den kapillären Filtrationskoeffizienten und dem postkapillären Widerstand liegen nicht vor.

Perfusionsdruck: Der nach intraarterieller Noradrenalininfusion ausgelöste Perfusionsdruckanstieg wurde in 2 von insgesamt 6 Versuchen durch Ketanserin in Gesamtdosen > 1000 µg/kg gehemmt. In den übrigen 4 Versuchen beeinflußte Ketanserin in Gesamtdosen bis 3000 µg/kg den Perfusionsdruckanstieg nicht, obwohl

Noradrenalin in diesen Versuchen zum Teil geringer dosiert war als in den beiden Versuchen mit α-adrenolytischer Wirkung. Die Hemmung war nicht signifikant.

Venenvolumen: Noradrenalin tonisierte regelmäßig die Venen. Die Bestimmung der Venenvolumina ergab eine Abnahme um 19% (SE 1,9). [Absolutwerte: Kontrolle 2,03 ml (SE 0,22), nach Noradrenalin 1,64 ml (SE 0,19)]. Nach Ketanserigaben in Dosen größer als 500 µg/kg tonisierte Noradrenalin die Venen nur mehr um 5% (SE 3,8). [Absolutwerte: Kontrolle 2,03 ml (SE 0,2), nach Noradrenalin 1,92 ml (SE 0,18)]. Die Hemmung war signifikant ($p < 0,05$; $n = 6$, siehe Abb. 17, S. 72).

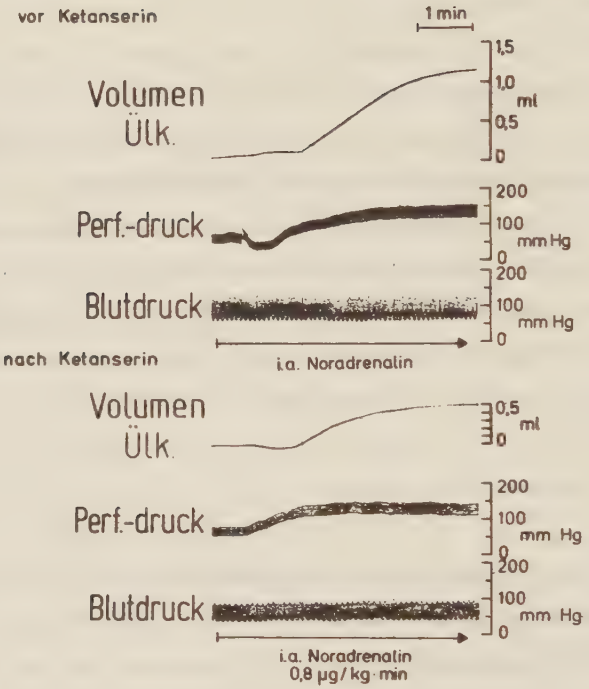
3.3.2. Serotonin (11 Tiere)

Die uneinheitliche Wirkung von Serotonin (2,4-10 µg/kg x min i.a.) ist im Zusammenhang mit deren Hemmbarkeit durch Ketanserin beschrieben.

Perfusionsdruck: Serotonin wirkte bei verschiedenen Versuchstieren qualitativ unterschiedlich auf den Perfusionsdruck, beim selben Tier waren die Reaktionen aber immer gleich, entweder jedesmal ein Anstieg oder jedesmal ein Abfall.

In 3 Versuchen verminderte Serotonin den Perfusionsdruck von 116 mm Hg (SE 12) auf 98 mm Hg (SE 14; $n = 3$). Dieser Druckabfall blieb auch nach vorangegangener Ketanserininjektion erhalten.

Abb. 17



Hemmung der Noradrenalin-induzierten Venentonisierung (Dosis: 0,8 µg/kg x min i.a.) durch intravenös gegebenes Ketanserin (Dosis: 800 µg/kg i.v.)

In 8 Versuchen erhöhte Serotonin regelmäßig den Perfusionsdruck. Bei diesen 8 Tieren hemmt Ketanserin deutlich den Perfusionsdruckanstieg in Dosen ab 100 µg/kg (siehe Tabelle 14, S. 74).

In einem Teil dieser Versuche, bei denen Serotonin vor Ketanseringabe den Perfusionsdruck erhöhte, war nach Ketanserininjektion dieser Anstieg nicht nur gehemmt, sondern die Reaktion kehrte sich sogar um und der Perfusionsdruck sank nach Serotonininfusion (siehe Abb. 18, S. 75).

In drei weiteren Versuchen fällt auf, daß die Wirksamkeit der gleichen Serotonindosis abnimmt, wenn in kurzen Zeitabständen wiederholte Infusionen erfolgen (siehe Abb. 19, S. 76). Dabei erhöhte Serotonin zu Beginn den Perfusionsdruck von 71 mm Hg (SE 17) auf 124 mm Hg (SE 19), bei wiederholten Infusionen nur noch von 88 mm Hg (SE 10) auf 96 mm Hg (SE 13; n = 3). Diese Eigenhemmung war verschwunden, wenn länger als 15 Minuten nach einer Serotonininfusion gewartet wurde, die Wirkung war dann so wie bei erstmaliger Applikation.

Venenvolumen: In 3 von 11 Versuchen verminderte Serotonin das Blut in der Überlaufkammer im Sinne einer Venendilatation, in den restlichen 8 Versuchen tonisierte Serotonin die Venen leicht (siehe Abb. 18, S. 75). Ketanserin hemmt diese serotoninduzierte Venentonisierung in Dosen ab 50 µg/kg (siehe Tabelle 15, S. 74).

Tab. 14. Wirkung von intraarteriell infundiertem Serotonin (2-10 µg/kg x min) auf den präkapillären Perfusionsdruck vor und nach intravenöser Ketanseringabe (100-400 µg/kg i.v.; n=8)

		Vor Ketanserin		Nach Ketanserin		
		mm Hg	△ %	mm Hg	△ %	
Kontrolle:	$\bar{x}$	87		90		
	SE	11,8		16		
Nach Serotonin:	$\bar{x}$	137	+69	92	+2	xx
	SE	16,8	27	18	8	

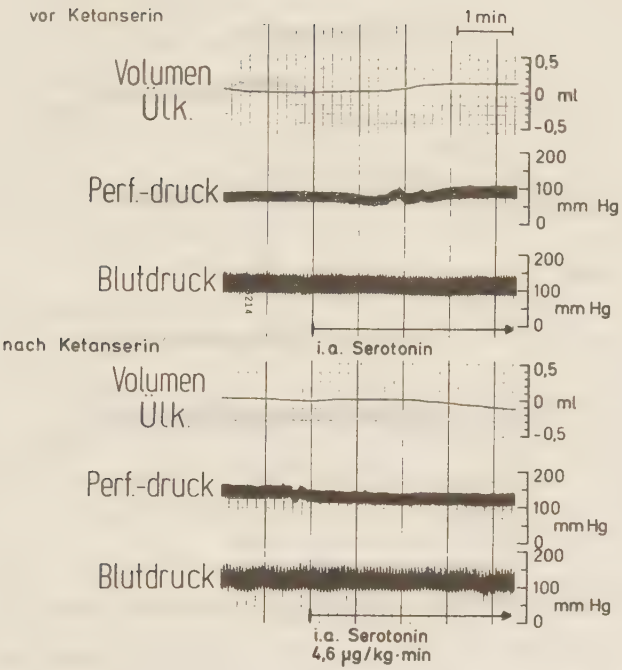
xx $p < 0,01$

Tab. 15. Wirkung von intraarteriell infundiertem Serotonin (2-10 µg/kg x min) auf das Venenvolumen vor und nach Ketanserininjektion (100-400 µg/kg i.v.; n=6)

		Vor Ketanserin		Nach Ketanserin		
		ml	△ %	ml	△ %	
Kontrolle:	$\bar{x}$	1,94		2,0		
	SE	0,33		0,3		
Nach Serotonin:	$\bar{x}$	1,81	7,3	2,0	0	xx
	SE	0,32	1,5	0,3	0	

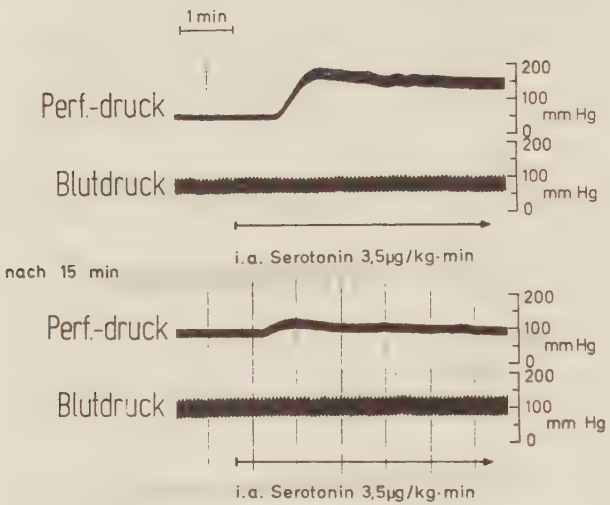
xx $p < 0,01$

Abb. 18



Wirkung von intraarteriell infundiertem Serotonin (4,6 µg/kg x min i.a.) vor und nach intravenös injiziertem Ketanserin (0,1 mg/kg); in diesem Versuch war die Venentonisierung und der Perfusionsdruckanstieg nicht nur gehemmt, sondern es stellte sich sogar eine Nettofiltration ein und der Perfusionsdruck sank

Abb. 19



Eigenhemmung von intraarteriell infundiertem Serotonin; bis zu ca. 15 Minuten nach einer Serotonininfusion konstringierte die gleiche Dosis (3,5 µg/kg x min i.a.) die Arteriolen wesentlich schwächer

Kapillärer Filtrationskoeffizient: Bei 5 Tieren wurde der kapilläre Filtrationskoeffizient während intraarterieller Serotonininfusion bestimmt. Der mittlere Kontrollwert betrug 0,0055 ml/min x mm Hg x 100 g Gewebe (SE 0,0007). Ketanserin änderte diesen Wert nicht. Der Mittelwert nach Ketanserin betrug 0,0057 ml/min x mm Hg x 100 g Gewebe (SE 0,0009; n = 5).

Postkapillärer Widerstand: Serotonin beeinflußt den postkapillären Widerstand nicht einheitlich:
In 5 Versuchen verminderte Serotonin den postkapillären Widerstand von 0,9 mm Hg/ml/min (SE 0,15) auf 0,71 mm Hg/ml/min (SE 0,13). In 3 Versuchen blieb der postkapilläre Widerstand konstant bei einem Mittelwert von 1,07 mm Hg/ml/min, und bei 2 weiteren Versuchen stieg er unter Serotonininfusion von 0,78 mm Hg/ml/min (SE 0,1) auf 0,9 mm Hg/ml/min (SE 0,12).
Werte für das Verhalten des postkapillären Widerstandes unter Serotonininfusion nach Ketanseringabe liegen nicht vor.

Nettofiltration: Nach Ketanseringabe führte Serotonin bei 5 von 11 Tieren zu einer Nettofiltration von 0,03-0,05 ml/min x 100 g Gewebe (siehe Abb. 18, S. 75).

4. Diskussion

Wie die Ergebnisse zeigen, ist Nicergolin eine vasoaktive Substanz, die den Blutdruck stark und langanhaltend senkt. Mehrere Autoren beschrieben die Blutdrucksenkung durch Nicergolin: Bienmüller u. Betz (1972) untersuchten die Wirkung von Nicergolin an Katzen und Schweinen in Phenobarbitalnarkose, fanden bei Nicergolindosen von 333 µg/kg einen rund 40%igen Blutdruckabfall und charakterisierten die hypotensive Wirkung als Haupteffekt des Nicergolins. Boismare u. Lefrancois (1979) berichteten über einen langanhaltenden Blutdruckabfall bei liegenden Versuchspersonen (5 mg Nicergolin / Person, das entspricht einer Dosis kleiner 100 µg/kg), wobei der Blutdruck sofort wieder auf die Ausgangswerte anstieg, sobald die Versuchspersonen eine aufrechte Körperhaltung einnahmen. Moretti (1979) sah bei Katzen einen 26- bis 47%igen Blutdruckabfall durch intravenös gegebenes Nicergolin von 50-1000 µg/kg. Moore (1981) beschrieb ebenfalls die blutdrucksenkende Wirkung des Nicergolins. Abweichend von den oben genannten Autoren steht die Aussage von Arcari (1972), der bei anästhesierten Katzen und Hunden nur einen mäßigen Bludruckabfall feststellen konnte. Er behauptete weiterhin, daß bei wachen Hunden und Katzen ein Blutdruckabfall erst ab 600 µg/kg auftrete.

Auch die vasoaktiven Effekte des Nicergolins, insbesondere die Erniedrigung des Arteriolentonus, wurden in der Literatur ausführlich beschrieben: Bei Arcari u.M. (1968, 1972) stand die vasodilatierende Wirkung des Nicergolins ganz im Vordergrund. Bienmüller u. Betz (1972) berichteten über die starke

arterielle Vasodilatation, ebenso Moretti (1979), Moore (1981), Roland (1981) und Huchet (1981). Durch unsere eigenen Versuche konnten wir die vasoaktiven Effekte von Nicergolin bestätigen, es dilatierte bei allen Tieren deutlich die präkapillären Widerstandgefäße.

Aufgrund unserer Versuchsanordnung waren wir in der Lage, neben dem Arteriolentonus auch die Wirkungen von Pharmaka auf Kapillaren, auf Venulen (sie verursachen den postkapillären Widerstand) und auf Venen zu erfassen und zu quantifizieren. Dadurch, daß wir Extremität und Darm perfundierten, konnten wir die Nicergolinwirkung auf zwei verschiedene Organsysteme untersuchen.

4.1. Periphere Gefäßwirkung von Nicergolin

Es liegt nahe anzunehmen, daß Nicergolin allein aufgrund seiner peripheren Gefäßwirkung zu starkem Blutdruckabfall führt. Die deutliche Arteriolendilatation, mit der gleichzeitig der Blutdruck abfällt, spricht zunächst dafür. Können die Effekte von Nicergolin auf die peripheren Gefäße aber auch die langanhaltende Blutdrucksenkung erklären?

Die periphere Arteriolendilatation spielt für den Beginn des Blutdruckabfalls sicher eine entscheidende Rolle, die langanhaltende tiefe Blutdrucksenkung kann jedoch nicht allein aufgrund einer rein peripheren adrenolytischen Wirkung erklärt werden. Wäre dies der Fall, müßte der Blutdruck genauso wieder ansteigen wie der präkapilläre Perfusionsdruck. Dies ist aber

nicht der Fall. Die Diskrepanz ist deutlich (siehe Abb. 10, S. 48). Der Perfusionsdruck hatte den Ausgangswert erreicht, während der Blutdruck immer noch gesenkt blieb.

Felix u. Greif (1981) sahen ein ähnliches Verhalten auch bei Prazosin und Phentolamin. Sie führten die Ursachen nur zum Teil und für den Anfang auf die Verminderung des peripheren Widerstandes zurück und sahen die Hauptursache in einer Dilatation zentraler Venen. Unserer Meinung nach ist die Ursache des Wiederanstiegs des präkapillären Widerstandes die zeitlich begrenzte Wirkung des Nicergolins in der Peripherie. Der nun umgekehrte Schluß, daß auch Prazosin und Phentolamin eine nur kurze Wirkungsdauer haben, ist wohl hinfällig: Denn trotz steigenden Perfusionsdrucks waren die noradrenalininduzierten Wirkungen (z.B. Arteriolenkonstriktion) durch Prazosin und Phentolamin nahezu vollständig gehemmt. Zwar besitzen stoffwechselaktive Gewebe, wie z.B. die Muskulatur, einen allgemein höheren basalen Gefäßtonus, der durch lokale Metaboliten stärker beeinflußt wird als durch nervale Mechanismen (Trautwein, 1972). Somit könnte die momentan vermittelte Gefäßdilatation durch Nicergolin durch Eigenregulation wieder auf den Ausgangswert zurückgestellt werden. Ob aber der Wiederanstieg des Perfusionsdruckes allein aufgrund der Autoregulationsmechanismen erklärt werden kann, sei dahingestellt.

Ein recht auffälliges Ergebnis ist die in mehr als der Hälfte der Versuche auftretende Nettofiltration nach intravenöser Nicergolingabe. Dieses Ungleichgewicht im transkapillären Flüssigkeitsaustausch kann durch folgende Faktoren zustande kommen:

1. Durch eine kapillarschädigende Wirkung des Pharmakons, z.B. wenn das Pharmakon die Durchlässigkeit der Kapillaren erhöht.
2. Durch eine Erhöhung des mittleren Kapillardrucks infolge einer Erhöhung des postkapillären Widerstandes.

Punkt 1 kann aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Werden Kapillaren geschädigt bzw. ihre Durchlässigkeit erhöht, müßte der kapilläre Filtrationskoeffizient steigen. Dies war jedoch nicht der Fall. Bei intravenöser Nicergolingabe wurde der kapilläre Filtrationskoeffizient zwar um 8,4 % (SE 6,2) erhöht, aber nicht signifikant. Um eine so deutliche Nettofiltration hervorzurufen, wie in unseren Versuchen zu sehen ist, müßte eine wesentlich höhere Steigerung des kapillären Filtrationskoeffizienten gefordert werden. Außerdem hätte ein starkes Ödem auftreten müssen. Dies war nicht der Fall.

Somit käme nur noch Punkt 2 in Frage: In unseren Messungen konnte keine Erhöhung des postkapillären Widerstandes durch Nicergolin festgestellt werden. Gegenüber den Kontrollwerten waren die Meßwerte teils erniedrigt, teils gleich geblieben und teils erhöht, sowohl in den Fällen mit Filtration als auch in den Fällen ohne Filtration (siehe Tabelle 12, S. 53). Als Ursache für diese qualitativ differierenden Meßwerte könnte die in den Fällen mit Filtration durchgeführte Senkung des venösen

Ausflußdruckes verantwortlich gemacht werden, die notwendig war, um die Messung des postkapillären Widerstandes ausgehend von einem isogravimetrischen Zustand zu ermöglichen. Dagegen spricht jedoch, daß in den Fällen, bei denen Nicergolin keine Filtration hervorrief, der postkapilläre Widerstand ebenfalls qualitativ uneinheitlich reagierte. Außerdem soll nach Remien (1974) ein Verstellen des venösen Ausflußdruckes den postkapillären Widerstand nicht beeinflussen. Möglicherweise kamen die qualitativ differierenden Venulenreaktionen auch dadurch zustande, daß wegen der begrenzten Wirkungsdauer von Nicergolin unterschiedliche Zustände im Gefäßtonus erfaßt wurden. Letztlich kann keine Antwort gegeben werden, wodurch das von Nicergolin ausgelöste Filtrationsphänomen verursacht wurde.

Wir konnten bestätigen, daß die kapillären Filtrationskoeffizienten, die ausgehend vom Zustand der Filtration gemessen wurden, signifikant kleiner waren als die der Werte, die ausgehend vom isogravimetrischen Zustand gemessen wurden. Manz (1975) forderte, den kapillären Filtrationskoeffizienten nur ausgehend vom isogravimetrischen Zustand zu messen. Er begründete dies mit folgender Hypothese: Im Zustand einer Nettofiltration nimmt das Volumen des Kapillarblutes ab. Dadurch steigt der kolloidosmotische Druck des Kapillarblutes an. Ein Anstieg des kolloidosmotischen Druckes des Kapillarblutes verkleinert aber den durch den hydrostatischen Kapillardruck erzeugten Druckgradienten in der Kapillarwand.

Übertragen auf die Messung des kapillären Filtrationskoeffizienten würde das bedeuten:

Wird der kapilläre Filtrationskoeffizient ausgehend vom isogravimetrischen Zustand gemessen, wird durch Erhöhung des venösen Ausflußdruckes eine bestimmte Filtrationsrate mit entsprechendem Anstieg des kolloidosmotischen Druckes bewirkt. Wird der kapilläre Filtrationskoeffizient jedoch ausgehend vom Zustand der Nettofiltration gemessen, bewirkt zwar die Erhöhung des venösen Ausflußdruckes den gleichen Anstieg des mittleren Kapillardruckes wie im vorherigen Fall, der die gleiche Filtrationsrate bewirken würde. Da aber der kolloidosmotische Druck aufgrund der herrschenden Filtration ohnehin schon erhöht ist, wird der hydrostatische Kapillardruck entsprechend kleiner, und es wird weniger Flüssigkeit als erwartet ins Interstitium filtriert. Dies führt zu einem geringeren Meßwert.

Diese Hypothese bietet eine mögliche Erklärung für das Zustandekommen der unterschiedlichen Meßwerte. Jedenfalls können wir die Forderung von Manz (1975) bestätigen, den CFC nur ausgehend vom isogravimetrischen Zustand zu messen.

An der Volumenregistrierung war die wenn auch geringe venentonisierende Wirkung von Nicergolin deutlich zu sehen, das gemessene Venenvolumen hingegen konnte diese leichte Vasokonstriktion an der Extremität nicht bestätigen. Die Ursache liegt möglicherweise an Folgendem: Vergleicht man das ins Überlaufgefäß verdrängte Blutvolumen mit dem Ruhevolumen (das entspricht der Kontrollmessung des Venenvolumens vor Applikation des Pharmakons), beträgt das in das Überlaufgefäß verdrängte Blutvolumen zwischen 1 und 10% des Ruhevolumens.

Wurden vor Applikation eines Pharmakons mehrere Kontrollwerte gemessen, schwankten diese ebenfalls zwischen 1 und 10%, in einem Bereich also, in dem die Ergebnisse zu erwarten gewesen wären. Somit war es nicht möglich, mit Hilfe des gemessenen Venenvolumens sehr kleine Tonusschwankungen zu quantifizieren. Wir sind deshalb der Ansicht, daß das ins Überlaufgefäß verdrängte bzw. abgezogene Blutvolumen speziell für geringe Tonusänderungen ein genaueres und zuverlässigeres Maß darstellt als das gemessene Venenvolumen. Für größere Tonusänderungen (z.B. Beurteilung der Noradrenalinwirkung oder der Nicergolinwirkung am Darm) war das gemessene Venenvolumen eine durchaus zufriedenstellende Meßgröße. Das Venenvolumen änderte sich aber auch um mehr als 10%.

Betrachteten wir das gemessene Venenvolumen über den gesamten Versuchsverlauf hinweg, so blieb der basale Venentonus selten konstant. Beim Großteil der Tiere nahmen die gemessenen Venenvolumina mit steigender Versuchsdauer zu, bei einigen blieben sie mit starken Einzelschwankungen etwa gleich, und bei einigen nahmen sie sogar ab. Damit übereinstimmend schrieb Remien (1975), die Reproduzierbarkeit des gemessenen Venenvolumens sei bei der innervierten Extremität (wie es unserer Versuchsanordnung entsprach) wesentlich schlechter als bei denervierter Extremität.

Die peripheren Gefäßwirkungen von Nicergolin können also nicht die dauerhafte Blutdrucksenkung erklären. Die Arteriolendilatation ist zu kurz, und die kapazitativen Venen werden keinesfalls dilatiert. Für die langanhaltende Blutdrucksenkung müssen somit andere Mechanismen verantwortlich gemacht werden.

Für das Studium der Rezeptoren jedoch sind die peripheren Wirkungen sehr wichtig. Durch die getrennte Erfassung der Reaktionen von Arteriolen, Venulen und Venen konnten wir unterschiedliche Wirkungen der von uns untersuchten Pharmaka (insbesondere Nicergolin, Serotonin und Ketanserin) auf die einzelnen Gefäßabschnitte feststellen. Soweit die Verteilung der Rezeptoren in den Gefäßabschnitten und ebenso der Wirkungsmechanismus bei Erregung derselben bekannt ist, können damit Rückschlüsse darauf gezogen werden, mit welchen Rezeptoren die von uns geprüften Pharmaka interagieren.

4.2. Interaktion von Nicergolin und Ketanserin mit Rezeptoren

Es gibt eine Reihe von Pharmaka, welche die glatte Gefäßmuskulatur direkt relaxieren können und gleichzeitig α-adrenolytische Eigenschaften besitzen. Ein Pharmakon, das beide Effekte in sich vereinigt, ist z.B. Phenoxybenzamin (Taylor 1965). Also muß der Frage nachgegangen werden, ob nicht Nicergolin ebenfalls eine direkt relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur ausübt.

Lievre u.M. (1979) behaupteten zwar, Nicergolin besitze aufgrund des substituierten Nikotinsäurerestes an dem Molekül eine direkte inhibitorische Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, was zur Arteriolendilatation beitrage. Eigene Versuche widerlegen diese Behauptung, denn auf venöser Seite war keine Dilatation zu sehen, vielmehr eine Konstriktion. Konsequenterweise müßte aber demnach auch die glatte Muskulatur der Venen dilatiert werden. Außerdem ist ein direkt dilatierender Effekt des Nicergolins insofern eher fraglich, da andere Derivate der Secale-Alcaloide, zu deren Familie auch Nicergolin gehört, neben möglichen α-sympatholytischen, serotinantagonistischen und prolactinhemmenden Eigenschaften ausschließlich die glatte Muskulatur kontrahieren, was über tryptaminerge Rezeptoren zustande kommen soll (Berde u. Stürmer 1978). Darüber hinaus hält Huchet (1981) einen direkten muskelrelaxierenden Effekt des Nicergolins für unwahrscheinlich, da der Blutdruck an spinalisierten Hunden durch Nicergolin nicht verändert wurde.

Somit muß die Dilatation der Arteriolen in erster Linie über eine Blockade der α-Rezeptoren stattfinden.

Im innervierten Tier wird der Gefäßtonus unter anderem durch ständige neuronale und intravasale Ausschüttung von Noradrenalin aufrechterhalten. Es tonisiert die glatte Gefäßmuskulatur über postsynaptische α_1-Rezeptoren und über postsynaptische α_2-Rezeptoren. α_2-Rezeptoren sollen kaum im arteriellen, sondern vor allem im venösen Gefäßgebiet lokalisiert sein (De Mey u. Vanhoutte 1981). Noradrenalin besitzt annähernd gleiche Affinität zu α_1- und α_2-Rezeptoren (Starke u.M. 1975), und

die Rezeptoren sollen auf der arteriellen Seite dichter liegen als auf der venösen (Trautwein 1972). Diese physiologischen Grundlagen seien für die Betrachtung der α-sympatholytischen Nicergolinwirkung nochmals erwähnt.

Außer Zweifel besitzt Nicergolin starke α_1-adrenolytische Eigenschaften, was von vielen Autoren bestätigt wird (Boismare 1983, Huguet 1980, Huchet 1981, Lievre 1982). An dieser Stelle drängt sich ein Vergleich mit Prazosin auf, das als hochselektiver α_1-Blocker gilt. Es ruft an Arteriolen ebenfalls eine deutliche Vasodilatation hervor und unterdrückt die Noradrenalinantwort, bewirkt dies aber nicht auf venöser Seite (Greenway 1979, De Mey u. Vanhoutte 1981). Ein solches Verhalten kann damit erklärt werden, daß der arterielle Gefäßtonus aufgrund der vollständigen α_1-Blockade sinkt, der venöse Gefäßtonus aber durch erregbare α_2-Rezeptoren aufrechterhalten werden kann. Dieses Modell ist auf Nicergolin übertragbar, bietet eine befriedigende Erklärung für das unterschiedliche Verhalten an Arteriolen und Venen (keine Dilatation!), erklärt aber nicht die venenkonstringierende Wirkung, die vor allem an den Darmvenen beobachtet wurde. Daher kann der Schluß, Nicergolin sei ebenfalls ein hochselektiver α_1-Blocker, nicht aufrechterhalten werden. Boismare (1980) folgert aufgrund einer Studie mit verschiedenen α- und ß-Blockern eine geringe α_2-adrenolytische Eigenschaft des Nicergolins, Rochette (1981) hält ebenfalls eine Blockade präsynaptischer α_2-Rezeptoren für wahrscheinlich. Carpene u.M. (1983) fanden, daß Nicergolin partiell und kompetitiv den antilipolytischen Effekt von Clonidin hemmt, der über postsynaptische α_2-Rezeptoren

vermittelt wird. Sie stellen folgende Reihenfolge der Affinität zu α_2-Rezeptoren auf: Yohimbin >> Phentolamin > Piperoxan > Nicergolin >> Prazosin. Huguet (1980) fand in einer Rezeptorenstudie, daß Nicergolin eine knapp 100fach geringere Affinität zu α_2-Rezeptoren als zu α_1-Rezeptoren besitzt, während Starke (1981) die Affinität von Prazosin zu α_2-Rezeptoren um ein noch vielfaches geringer angibt.

Somit ist nicht zu umgehen, die Wirkung von Nicergolin an α_2-Rezeptoren zu berücksichtigen. Berde und Stürmer (1978) weisen darauf hin, daß Dihydroergotamin durch eine langdauernde α-Stimulation venöse Kapazitätsgefäße tonisiert, diese α-Stimulation kann durch andere α-Blocker aufgehoben werden, obwohl Dihydroergotamin selbst ein potenter α-Antagonist ist. Die Autoren bezeichnen eine Substanz, die sich so verhält, mit dem Begriff "competitiver Dualist" und verstehen darunter ein Pharmakon, das zuerst die Rezeptoren stimuliert, also eine intrinsische Aktivität besitzt, und anschließend zu blockieren vermag. Es liegt nahe, diese Eigenschaft auch für Nicergolin zu diskutieren: daß es nämlich eine partiell intrinsische Wirkung besitzt, eventuell ausgeprägter auf α_2-Rezeptoren, was durch oben genannte Arbeiten jedenfalls nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Hypothese ist deshalb nicht so unwahrscheinlich, da dieser gerade diskutierte Mechanismus bei Dihydroergocristin, das ja mit Nicergolin chemisch verwandt ist, gefunden wurde. Roquebert (1983) konnte bestätigen, daß Dihydroergocristin als kompetitiver postsynaptischer α_1-Antagonist und zugleich als partieller präsynaptischer α_2-Agonist wirkt. Damit wäre dieser zuerst paradox erscheinende Effekt des Nicergolins zu erklären.

Daß es gerade am Darm die Venen so deutlich tonisierte, hängt möglicherweise mit dem geringeren Basistonus in diesem Gefäßgebiet zusammen: Ist der Gefäßtonus niedrig, führt die gleiche Dosis eines Pharmakons zu stärkeren Kontraktionen wie in Gebieten mit höherem Tonus, wie z.B. in der Beinmuskulatur (Trautwein 1972).

Diese α_1- und α_2-Rezeptoren werden physiologisch, wie bereits erwähnt, durch ständig endogen freigesetztes Noradrenalin erregt, wodurch der Gefäßtonus auf einem basalen Niveau gehalten wird. An die Rezeptoren gelangt Noradrenalin vorwiegend auf zwei Wegen: zum einen wird es direkt aus den sympathischen Nervenenden freigesetzt, zum anderen wird im Nebennierenmark gebildetes Noradrenalin auf dem Blutweg an die Effektorzellen gebracht, wobei es das Gefäßendothel überbrücken muß. Den zweiten Weg beschreitet auch das von uns exogen zugeführte Noradrenalin. Daher taucht an dieser Stelle die Frage auf, ob dem Gefäßendothel eine pharmakologische Bedeutung zukommt.

Wie Furchgott (1980) festgestellt hat, kann Acetylcholin durch Erregung von Endothelrezeptoren an Arterien eine Gefäßdilatation auslösen. Dabei führt die Erregung dieser Rezeptoren zur Freisetzung einer Substanz, die schließlich das Gefäß relaxiert. Daraufhin wurden auch andere Überträgersubstanzen auf ein derartiges Aktivitätsmuster hin untersucht. De Mey und Vanhoutte (1981) fanden eine schwächere kontraktile Wirkung von Noradrenalin auf ein isoliertes Gefäß, nachdem das Endothel

entfernt worden war. Da sie glaubten, die geringfügige Hemmung der Noradrenalinantwort sei der Schädigung der glatten Muskulatur aufgrund der mechanischen Endothelentfernung anzulasten, schlossen sie eine bedeutendere Übermittlerrolle des Endothels für kontraktile Nordrenalinwirkungen aus. Rorie (1982) konnte hingegen nachweisen, daß das Gefäßendothel am extraneuralen Noradrenalinmetabolismus beteiligt ist, und mittlerweise ist es gelungen, Endothelrezeptoren für Noradrenalin nachzuweisen (Felix, unveröffentlichte Ergebnisse). Da unsere Versuchsanordnung nicht erlaubt, die Lokalisation einzelner Rezeptoren in den Gefäßwandschichten zu verfolgen, können wir nicht ausschließen, daß Nicergolin auch Endothelrezeptoren blockiert.

Ist nun Nicergolin ein reiner α-Blocker? Die schon erwähnte Verwandtschaft mit den Secalealkaloiden - in deren Reihen sich viele Serotoninantagonisten finden - veranlaßte uns, Nicergolin auf einen serotoninhemmenden Effekt hin zu untersuchen. Wir konnten allerdings keinen Serotoninantagonismus nachweisen. Zwar beschrieb Bianco (1975), daß Nicergolin in gleichem Maße wie Metysergid die serotonininduzierte Venentonisierung am Vorderarm des Menschen hemmt, doch muß beachtet werden, daß es sich um eine andere Species handelt. Über nur mäßigen Serotoninantagonismus berichtete Moretti (1979) sowohl in vivo als auch in vitro bei Ratten. Huguet u.M. (1980) fanden in einer Studie über zentrale Neurotransmitterrezeptoren bei Ratten eine mehr als 400fach niedrigere Affinität des Nicergolins zu corticalen Serotoninrezeptoren als zu corticalen α_1-Rezeptoren. Möglicherweise sind die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden letztgenannten Autoren und denen von

Bianco auf die unterschiedliche Empfindlichkeit von Mensch und Tier zurückzuführen, denn Serotonin soll beim Menschen qualitativ gleich, quantitativ aber wesentlich stärker wirken (Jagemann u.M. 1980). Somit ist eine serotoninhemmende Wirkung durch Nicergolin an der Katze eher unwahrscheinlich.

An dieser Stelle drängt sich ein Vergleich mit Ketanserin auf. Es wurde als Serotoninblocker eingeführt und in der Literatur als selektiver S_2-Blocker beschrieben (Leysen u. Laduron 1977, Leysen u.M. 1981, Van Nueten u.M. 1981). Zur Beurteilung der Wechselwirkung zwischen Ketanserin und Serotonin müssen die Effekte von Serotonin rekapituliert werden.

Serotonin wird physiologischerweise im wesentlichen von den enterochromaffinen Zellen der Darmwand ins Blut ausgeschüttet. Es wird zum größten Teil von Thrombocyten aufgenommen, im Rahmen der Plättchenaggregation wieder freigesetzt und gelangt erst jetzt an die Rezeptoren. Furchgott (1955) und McGrath (1978) berichteten, daß Serotonin nicht nur bei verschiedenen Tierspecies und Einzeltieren entgegengesetzte Effekte hervorruft, sondern daß es beim selben Tier abhängig von den Versuchsbedingungen und dem untersuchten Gefäßbett sowohl kontrahierend als auch dilatierend wirken kann. Reid (1952) berichtete übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, daß Serotonin meist eine Vasokonstriktion, gelegentlich aber auch eine Vasodilatation hervorrief. Wie die Gefäßmuskulatur von Serotonin beeinflußt wird, soll vom Ausgangstonus der Gefäße abhängen: ist er niedrig, konstingiert Serotonin die glatte Muskulatur, ist er hoch, steht die dilatierende Wirkung im

Vordergrund (Haddy 1959). Auch in unseren Versuchen war der mittlere Perfusionsdruck bei den Tieren, bei denen Serotonin die Arteriolen dilatierte, deutlich höher als bei denen, deren Arteriolen konstingiert wurden. Ein zusätzliches Problem für die Beurteilung der Wechselwirkungen von Serotonin und Ketanserin ergibt sich daraus, daß Serotonin sich selbst hemmt (Maengwyn-Davies 1969, Reid u. Rand 1952). Die Eigenhemmung von Serotonin war an den Arteriolen nie vollständig, während Ketanserin den Perfusionsdruckanstieg vollständig hemmen konnte. Diese eben geschilderte Eigenhemmung des Serotonins war auf der venösen Seite nicht festzustellen, obwohl an diesem Gefäßgebiet antagonistische Effekte von Ketanserin immer zuerst festzustellen waren. Dilatierende Effekte des Serotonins werden dagegen durch Ketanserin nicht gehemmt. Ähnliche Wirkungen sah auch Fara (1976) bei anderen Serotoninantagonisten. Diese hemmten ebenfalls die tonisierenden Serotonineffekte, beeinflußten aber nicht die dilatierenden. Geht man davon aus, daß Ketanserin tatsächlich ein selektiver S_2-Antagonist ist, dann wird die tonisierende Wirkung des Serotonins durch S_2-Rezeptoren vermittelt, während dilatierende Effekte durch andere Mechanismen ausgelöst werden.

Da wir Nicergolin nicht nur auf adrenolytische, sondern auch auf serotoninhemmende Eigenschaften untersuchten, lag es nahe, auch Ketanserin, dessen serotoninantagonistische Wirkungen wir bestätigen konnten, auf eine sympatholytische Wirkung hin zu testen.

Tatsächlich war eine α-adrenolytische Komponente des Ketanserins an der Katze nachzuweisen. Es erforderte allerdings eine etwa 20fache Dosis, um die Noradrenalinwirkungen zu hemmen (z.B. wurde die serotoninin duzierte Venentonisierung durch 50 µg Ketanserin / kg vollständig gehemmt, die noradrenalinabhängige Venentonisierung war erst ab 1000 µg Ketanserin / kg vermindert). Van Nueten (1981) kam zu ähnlichen Ergebnissen wie wir. Er fand, daß die erforderliche Ketanserindosis, um an verschiedenen Blutgefäßen die Noradrenalinwirkung zu hemmen, rund 10- bis 100mal größer sein mußte als die Dosis, mit der die Serotoninwirkung blockiert werden konnte. In einer Rezeptorenstudie hat Leysen (1981) nachgewiesen, daß Ketanserin außer zu S_2-Rezeptoren noch eine geringe Affinität zu α_1- und Histaminrezeptoren und eine noch geringere Affinität zu Dopaminrezeptoren besitzt. Mittlerweile wurde die α_1-adrenolytische Wirkung von Ketanserin mehrmals bestätigt (Vanhoutte, 1983).

Zusammenfassend können wir folgendes feststellen: Ketanserin besitzt neben S_2-antagonistischen auch geringe α_1-adrenolytische Eigenschaften. Nicergolin wirkt vorwiegend α_1-adrenolytisch. Eine eigene intrinsische Aktivität (vor allem auf α_2-Rezeptoren) kann zumindest nicht ausgeschlossen werden. Dagegen fehlen ihm antiserotininerge, antidopaminerge und antihistaminerge Wirkungen, ebenso ß-blockierende Eigenschaften (Huchet 1981).

So aufschlußreich die peripheren Gefäßwirkungen für das Studium der Rezeptoren waren, war dadurch die langanhaltende Blutdrucksenkung nicht zu erklären. Auch für andere Pharmaka, bei denen zunächst vermutet wurde, daß eine Blutdrucksenkung nur durch periphere Effekte ausgelöst wird, mußten später zusätzliche Mechanismen für die Blutdrucksenkung gefordert werden. Cambridge (1977) nahm an, daß Prazosin den Blutdruck aufgrund selektiver α_1-Blockade senkt, womit er auch das Ausbleiben der Reflextachykardie erklärte. Oates (1976) sah bei Prazosin an Versuchen mit Ratten neben einem starken Blutdruckabfall zusätzlich eine Bradykardie, die nicht auf vagale Einflüsse zurückzuführen war. Er und Cavero (1981) vermuteten, daß Prazosin die Sensibilität des zentralen Nervensystems beeinflußt bzw. die Interpretation der kardiovaskulären Afferenzen verändert. Konsequenterweise stellt sich die Frage, ob nicht Nicergolin ebenfalls das zentrale Nervensystem beeinflußt und dort die langanhaltende Hypotonie auslöst.

4.3. Zentrale Nicergolinwirkung

Zu dem Ergebnis, daß die Wirkung von Nicergolin in der Peripherie offensichtlich sehr kurzdauernd ist, kommen auch Payen u.M. (1982), die noch eine langanhaltende Hypotension beschrieben, während die periphere Durchblutung bereits wieder auf normale Ausgangswerte zurückgegangen war. Als weiteren indirekten Hinweis für eine kurzdauernde periphere Wirkung des Nicergolins dürfen wir die Arbeit von Moore (1981) betrachten: Er konnte die Effekte auf die periphere Durchblutung nur dadurch untersuchen, indem er den Plasmaspiegel von Nicergolin

durch eine andauernde Infusion von 3,3 µg/kg x min aufrechterhielt, nach anfänglicher intravenöser Gabe von 100 µg/kg. Wir sind der Meinung, daß die periphere Nicergolinwirkung nur 10 bis maximal 15 min anhält. Nach dieser Zeitspanne war z.B. die periphere Noradrenalinwirkung identisch mit den Kontrollwerten vor Nicergolingabe. Die blutdrucksenkende Wirkung dauerte jedoch wesentlich länger. Diese Diskrepanz gibt Anlaß, die Pharmakokinetik von Nicergolin näher zu betrachten.

Leider ist über Verteilung und Metabolismus von Nicergolin sehr wenig bekannt. Arcamone (1972) fand eine Halbwertzeit von Nicergolin im Plasma von etwa 1 Stunde. Die Messungen stützten sich dabei auf radioaktiv markiertes Nicergolin, es ist nicht auszuschließen, daß hier bereits nicht mehr wirksame Metabolite miterfaßt wurden. Jung (1981) injizierte Hunden eine einmalige Dosis von 1 mg Nicergolin / kg intravenös. Dabei fand er eine Halbwertzeit von Nicergolin im Blut von nur 2,7 min. Es bleibt also unklar, wohin Nicergolin verteilt bzw. wo und wie es metabolisiert wird.

Luong (1981) verabreichte Nicergolin intramuskulär: Dabei wurde zwar der Blutdruck deutlich gesenkt, es waren jedoch keine vasodilatierenden Effekte zu erkennen. Das zum Vergleich ebenfalls intramuskulär verabreichte Naftidrofuryl dilatierte deutlich und langdauernd die Gefäße. Gerade in dieser Arbeit ist der Unterschied zwischen peripherer und zentraler Wirkung augenfällig: Die intramuskuläre Nicergolingabe löste keine

Vasodilatation aus, senkte aber deutlich den Blutdruck, ein weiterer klarer Hinweis auf die zentrale Wirkung des Nicergolins.

Es ist nun zu klären, an welchen zentralen Strukturen Nicergolin angreifen kann. Daß Nicergolin selbst durch neurogene Reflexe für den stark einsetzenden Blutdruckabfall sorgt, kann eindeutig verneint werden. Aufgrund unserers Versuchsaufbaues müßten neurogene Reaktionen in einem Zeitraum von etwa 5 bis 15 sec nach dem Sinken des systemtischen Blutdruckes eintreten, wie sie z.B. durch intravenös appliziertes Serotonin zustande kommen (Riedhammer, 1973). Die periphere Vasodilatation trat jedoch nach Einhalten einer Zeitverzögerung von 50 bis 70 sec durch die dazwischengeschaltete Perfusionspumpe auf.

Des weiteren muß als Ursache des Blutdruckabfalls eine Hemmung der Barorezeptorreflexbahnen durch Nicergolin in Betracht gezogen werden. Das Ausbleiben einer Reflextachykardie und eines reaktiven Wiederanstiegs des Blutdrucks nach anfänglichem Abfall würde diese Hypothese sehr unterstützen, doch spricht folgendes dagegen: Wir untersuchen nach Nicergolingabe den Karotissinusreflex, dabei waren die Reaktionen qualitativ und quantitativ den vorausgehenden Kontrollen gleich. Boismare u. Lefrancois (1979) deuteten die bei ihren Versuchen sofort einsetzende vorübergehende Tachykardie als Bestehenbleiben barosensibler Adaptationsmechanismen. Eine anfängliche Tachykardie wurde auch von Payen (1982) gesehen. Außerdem weist die bei den Versuchspersonen von Boismare u. Lefrancois (1979) bestehende orthostatische Regulation ebenfalls auf einen

intakten Reflexkreis hin, und Huchet (1981) schließt eine Beteiligung von Nicergolin an der Unterbrechung der Baroreflexbahnen aus. Da Häusler (1981) durch verschiedene α-Blocker keinen Einfluß auf den Barorezeptorreflex nehmen konnte, warnte er davor, sich eine einfache Hypothese zu konstruieren, die besagt, daß die Hypotension über eine Blockade zentraler katecholaminerger Neurone in Bezug auf die Baroreflexbahnen zustande kommen soll.

Da die Kreislaufreflexe auch durch die Narkose (z.B. Barbituratnarkose) erheblich abgeschwächt werden können, muß der Einfluß von Chloralose diskutiert werden. Neil u.M. (1949) beschrieben, daß Chloralose die Empfindlichkeit des Vasomotorenzentrums und die Sensitivität der Barorezeptoren des Karotissinus gegenüber Druckänderungen herabsetzt. Die Untersucher verwendeten dabei sehr hohe Dosen von Chloralose, bis zu 100 mg/kg intravenös. Im Gegensatz zu dieser Aussage stehen die Beobachtungen von Brown und Hilton (1965): Der Karotissinusreflex war wesentlich ausgeprägter als unter anderen Narkotika. Die Untersuchungen wurden an Hunden durchgeführt, deren Blutdruck unter Chloralosenarkose höher war als unter der Narkose von Phenobarbital, Äther und Barbital. Bass und Buckley (1966) fanden bei Chloralose-anästhesierten Hunden einen erhöhten Puls und Blutdruck. Als Ursache gaben sie eine Erhöhung der endogenen Katecholaminspiegel an. Nach einer Übersicht von Balis und Monroe (1964) steht die erregende Wirkung auf das vegetative Nervensystem, besonders auf die Kreislaufreflexe im Vordergrund. Wurden bei Katzen in flacher Chloralosenarkose Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotis-

sinus gereizt, änderten sich sofort die Atemfrequenz, die Atemtiefe, die Herzfrequenz und der periphere Widerstand (Riedhammer 1973). Daher dürfen wir annehmen, daß die von uns verwendete Chloralose (50 mg/kg oral) die Kreislaufreflexe nicht abschwächt.

Da nach Roland (1981) eine direkt negativ inotrope Wirkung von Nicergolin auf die Herzmuskulatur ebenfalls ausgeschlossen werden kann, ist es naheliegend, einen Effekt zentralnervöser Genese für die dauerhafte Hypotonie und die Bradykardie verantwortlich zu machen. Moore (1981) sieht einen zentralen Effekt des Nicergolins als Ursache des Blutdruckabfalls und macht die Abnahme des zentralen Sympathicustonus dafür verantwortlich. Lievre (1982) bestätigt Moores Auffassung, und Huchet (1981) - leicht modifiziert - ebenfalls. Im zentralen Nervensystem sollen α_1-Rezeptoren bei der Kontrolle des autonomen Nervensystems beteiligt sein und erregende Effekte vermitteln, die schließlich zu einer Erhöhung des Sympathicustonus führen sollen, während α_2-Rezeptoren Gegenteiliges bewirken (Huchet 1983). Nach Häusler (1982) erhöht sich durch Aktivierung zentraler α_2-Rezeptoren der vagale Tonus, während sich die sympathische Aktivität vermindert und dadurch Blutdruck und Herzfrequenz senkt. McCall (1983) glaubt - unter anderem und grob vereinfacht - , daß α_1-Rezeptoren an der Aktivierung der sympathischen Nervenentladung beteiligt seien, während α_2-Rezeptoren hemmende Effekte auf den Sympathicus vermittelten. Gerade hier sei darauf hingewiesen, daß nahezu alle Autoren, die sich eingehend mit Rezeptorenforschung im zentralen Nervensystem befassen, die Schwierigkeit betonen, diese

komplizierten Regelkreise zu erhellen und einzelnen Pharmaka eindeutige Aktionsmechanismen nachzuweisen (Huguet 1980, Huchet 1981, Starke 1981, McCall 1983). Einen höchst interessanten Beitrag über die zentrale Wirkung des Nicergolins gaben Samardzić und Belesin (1982). Sie injizierten es in die Seitenventrikel der Katze und konnten bereits mit 10 µg/kg einen deutlichen Blutdruckabfall hervorrufen, dessen Dauer und Abfallstärke der injizierten Nicergolindosis proportional war und weit über 1 Stunde anhielt.

Wie in diesen und unseren Untersuchungen nachgewiesen wurde, übt Nicergolin einen langdauernden zentralen, höchstwahrscheinlich sogar zentralnervösen Effekt auf die beständige Hypotension und Bradykardie aus. Offensichtlich setzt der α-adrenolytische Effekt in der Peripherie schnell ein und dauert nur kurz, während der zentrale Effekt langsamer einsetzt, dafür aber länger anhält. Damit wäre die bei manchen Autoren gesehene vorübergehende Tachykardie zu erklären: Die Gegenregulation aufgrund der peripheren Vasodilatation ist so lange erhalten, bis die dominierende zentrale sympatholytische Wirkung einsetzt. Der Wiederanstieg des peripheren arteriellen Widerstandes auf Werte, die über den zu Versuchsbeginn gemessenen Ausgangswert lagen, wäre als physiologische Gegenregulation auf den tiefen Blutdruck und die niedrige Herzfrequenz zu verstehen. Ist schließlich die periphere α-Blockade von Nicergolin abgeklungen, trifft Noradrenalin wieder auf erregbare α-Rezeptoren und erhöht den Blutdruck infolge starker Vasokonstriktion neben positiv inotroper

Herzwirkung. Wird die Noradrenalininfusion anschließend wieder beendet, fällt der Druck wieder auf den von Nicergolin zentral eingestellten Sollwert.

Zusammenfassend können wir sagen: Nicergolin löst eine langdauernde Hypotension aus, dilatiert die Arteriolen nur kurz und konstringiert die Venen minimal. Die Kreislaufreflexe bleiben erhalten, und es tritt keine Reflextachykardie auf. Diese Ergebnisse legen die Anwendung von Nicergolin als Antihypertonikum nahe. Klinische Studien müssen nun überprüfen, ob Nicergolin dafür geeignet ist.

5. Zusammenfassung

Mit Hilfe der strömungskonstanten Perfusionstechnik wurden die Einflüsse von Nicergolin auf Arteriolen, Kapillaren, Venulen und Venen an der Extremität und am Darm untersucht. Weiterhin wurden die Wirkungen von Nicergolin auf Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung studiert. Um α-adrenolytische bzw. antiserotoninerge Eigenschaften von Nicergolin nachzuweisen, wurde der Einfluß von Nicergolin auf die Reaktionen von Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin beobachtet. Dabei wurden zum Vergleich der α-Blocker Dihydroergotamin und der S_2-Blocker Ketanserin herangezogen.

Lokale und systemische Wirkung von Nicergolin:

Intraarterielle Applikation:

An der Extremität dilatierte Nicergolin die Arteriolen, tonisierte minimal die Venen, beeinflußte nicht die Zahl der durchströmten Kapillaren und änderte nicht den Venulentonus. Es wirkte an den Darmgefäßen qualitativ gleich, tonisierte jedoch wesentlich stärker die Venen.

Intravenöse Applikation:

In Dosen größer als 100 µg/kg verminderte Nicergolin leicht die Herzfrequenz, führte zu einem langdauernden Blutdruckabfall und verstärkte leicht die Atmung. Bei 10 von 15 Tieren rief Nicergolin eine leichte Nettofiltration hervor. Es dilatierte die Arteriolen, doch nur bis maximal 15 Minuten. Die Venen wurden nur bei 3 von 15 Tieren tonisiert. Die Venulen reagierten nicht einheitlich.

Einfluß von Nicergolin auf die Wirkung von Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin

Einfluß auf die Effekte von intraarteriell infundiertem Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin:
Die noradrenalininduzierte Konstriktion der Arteriolen, Venulen und Venen ließ sich nur durch gleichzeitig intraarteriell bzw. durch unmittelbar vor Noradrenalininfusion intravenös gegebenes Nicergolin hemmen, jedoch nie vollständig. Gleichzeitige intraarterielle Dihydroergotamininfusion konnte dagegen die Noradrenalineffekte vollständig blockieren. Betrug das zeitliche Intervall zwischen Nicergolingabe und Noradrenalininfusion mehr als 15 Minuten, war die Noradrenalinantwort voll erhalten. Wurde statt Noradrenalin Adrenalin verwendet, waren keine qualitativen und quantitativen Unterschiede erkennbar. Eine Hemmung irgendeines Serotonineffekts konnte nicht nachgewiesen werden.

Einfluß auf die Effekte von intravenös injiziertem Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin:
Wurden mehr als 250 µg Nicergolin/kg i.v. injiziert, konnte Noradrenalin den Blutdruck nicht mehr bis zum Ausgangswert zu Versuchsbeginn steigern, ein relativer Anstieg war auch nach sehr hohen Nicergolindosen immer noch vorhanden. Nur wenn unmittelbar vor Noradrenalininjektion Nicergolin gegeben wurde, konnte es die noradrenalininduzierte Arteriolenkonstriktion hemmen. Nicergolin interagierte mit Adrenalin gleich wie mit Noradrenalin, Serotonineffekte wurden nicht beeinflußt.

Einfluß von Ketanserin auf die Effekte von intraarteriell infundiertem Noradrenalin und Serotonin:

Erst in Gesamtdosen größer als 1000 µg Ketanserin/kg i.v. war die noradrenalininduzierte Arteriolenkonstriktion gehemmt, bei 500 µg Ketanserin/kg i.v. war die Venentonisierung bereits deutlich abgeschwächt. Die Serotoninwirkungen waren qualitativ unterschiedlich, es tonisierte und dilatierte sowohl Arteriolen, sowohl Venen als auch Venulen. Durch wiederholte Serotoninapplikation innerhalb von 15 Minuten trat eine Eigenhemmung auf. Ketanserin hemmte deutlich die tonisierenden Serotonineffekte. Bei 5 von 11 Tieren bewirkte Serotonin nach Ketanseringabe eine Nettofiltration.

Wir sehen den durch Nicergolin hervorgerufenen langdauernden Blutdruckabfall als dessen Haupteffekt an. Aufgrund der Diskrepanz zwischen kurzdauernder peripherer Wirkung und der langanhaltenden Blutdrucksenkung, müssen für die Hypotonie Einflüsse von Nicergolin auf zentrale Strukturen, höchstwahrscheinlich auf das zentrale Nervensystem, verantwortlich gemacht werden. Soweit unsere Versuchsanordnung eine Beurteilung erlaubt, besitzt Nicergolin an der Katze starke α_1-adrenolytische Eigenschaften und möglicherweise eine α_2-intrinsische Aktivität. Antiserotoninerge Wirkungen konnten nicht gefunden werden.

6. Literatur

Abdel-Sayed, W.A., Abboud, M.F., Calvelo, M.G.
Effect of cooling on responsiveness of muscular and cutaneous arteries and veins
Am. J. Physiol. 219, 1772-1778 (1970)

Alquist, R.P.
A study of adrenotropic receptors
Am. J. Physiol. 153, 586-600 (1948)

Arcamone, F., Glässer, A.H., Grafnetterova, J., Minghetti, A., Nicoletta, V.
Studies on the metabolism of ergoline-derivates. Metabolism of nicergoline in man and animals
Biochem. Pharmacol. 21, 2205-2213 (1972)

Arcari, G., Dorigotti, L., Glässer, A.H.
Vasodilating and α-blocking-activity of a new ergoline derivate
Brit. J. Pharmakol. 34, 700P (1968)

Arcari, G., Bernardi, L., Bosisio, G., Fregnan, G.B., Glässer, A.H.
10-Methoxyergolinederivates as α-adrenergic blocking agents
Experientia 18, 819-820 (1972)

Aschoff, J., Wever, R.

Thermostromuhrelemente zur Messung pulsierender Strömung

Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 22, 289-296 (1956)

Balis, G.U., Monroe, R.R.

The pharmacology of chloralose, a review

Psychopharmakologia 6, 1-30 (1964)

Bass, B.G., Buckley, N.M.

Chloralose anaesthesia in the dog; a study of drug actions and analytical methodology

Am. J. Physiol. 210, 854-862 (1966)

Berde, B., Stürmer, E.

Introduction to the pharmacology of ergot alcaloids and related compounds as a basis of their therapeutic application

In: Ergot alcaloids and related compounds, Eds.: Berde, B., Schild, H.O., Springer Verlag Berlin 1-28 (1978)

Bernardi, L.

Von den Mutterkornalkaloiden zum Nicergolin

Arzneimittelforschung 29, 1204-1206 (1979)

Berthelsen, S., Pettinger, W.A.

Are there two types of α-adrenic receptors?

Clin. Pharmacol.Therap. 21, 595-606 (1971)

Berthelsen, S., Pettinger, W.A.

A functional basis for classification of α-adrenergic receptors

Life Sciences 21, 595-606 (1977)

Bianco, P.L. del, Fanciullacci, M., Franchi, G., Sicuteri, F.

Human 5-hydroxytryptamin venomotor receptors

Pharmacol. Res. Commun. 7, 395-408 (1975)

Bienmüller, H., Betz, E.

Wirkung von Nicergolin auf die Hirndurchblutung

Arzneimittelforschung 22, 1367-1372 (1972)

Boismare, F., Lefrancois, J.

Hämodynamische Wirkungen von Nicergolin beim Menschen in Ruhe und in Bewegung

Arzneimittelforschung 29, 1261-1266 (1979)

Boismare, F., Richard, O., Moore, N., Saligaut, C.

Caractérisation des propriétés de la nicergoline vis-á-vis des récepteurs α et ß du vas deferens de rat

J. d. Pharmacol. 11, 311 (1980)

Boismare, F., Moore, N., Decourt, S., Paux, G., Saligaut, C., Chretien, P.

Potentation by an α-adrenolytic agent, nicergoline, of the cardiac effects of propranolol

Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 5, 83-88 (1983)

Brown, R.V., Hilton, J.G.
The effectiveness of the baroreceptor reflexes under different anesthetics
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 118, 198 (1956)

McCall, R.B., Margaret, R., Schütte, S.J., Humphrey, J., Lahti, R.A., Barsuhn, C.
Evidence for a central sympathoexcitatory acting of α_2-adrenergic antagonists
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 224, 501-607 (1983)

Cambridge, D., Davey, M.J., Massingham, R.
Prazosin, a selective antagonist of postsynaptic α-adrenoceptors
Br. J. Pharmacol. 59, 514P-515P (1977)

Carpene, C., Lafontan, M., Berlan, M.
Mise un évidence d'une potentialité α_2-bloquante de la nicergoline par utilisation du récepteur α-adrénergique du tissu adipeux
J. d. Pharmacol. 14, 57-66 (1983)

Cavero, I., Fenard, S., Lefèvre-Borg, F., Rouch, A.G.
Some pharmacological observations on prazosin, a relatively selective α-adrenoceptor antagonist
In: Les Alpha-Bloquants, Symposium Int. Paris, Masson, Paris 7-13 (1981)

Cobbold, A., Folkow, B., Kjellmer, I., Mellander S.
Nervous and lokal chemical control of precapillary sphincters in sceletal muscle as measured by changes in filtration coefficient
Acta Physiol. Scand. 57, 180-192 (1963)

Diana, J.N.
Capillary pressure and filtration coefficinet during isoproterenol infusion
Am. J. Physiol. 219, 1574-1584 (1970)

Diana, J.N., Shadur, G.A.
Effect of arterial and venous pressure on capillary pressure and vascular volume
Am. J. Physiol. 225, 637-650 (1973)

Ericsson, E., Lisander, B.
Low flow states in the microvessels of sceletal muscle in cat
Acta Physiol. Scand. 86, 203-210 (1972)

Ericsson, E., Myrhage, B.
Microvascular dimensions and blood flow in sceletal muscle
Acta Physiol. Scand. 86, 211-222 (1972)

Felix, W.
Frequenzmessung mit Thermistoren
Arch. Exp. Path. Pharm. 246, 484-485 (1964)

Felix, W.

Wirkungsmechanismus der int. Therapie mit Venopharmaka

Deut. Med. J. 21, 456-466 (1970)

Felix, W., Remien, J., Hällfritzsch, K.

Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch

Pflügers Arch. 329, 352-359 (1971)

Felix, W., Greif, J.

Effects of Dihydroergotamine, Phentolamine, Phenoxybenzamin and Prazosin on Resistance and Capacitance Vessels in the Hindleg of the Cat

In: Les Alpha-Bloquants, Symposium Int. Paris, Masson, Paris 136-140 (1981)

Felix, W.

Pharmacological models for the investigation of venotropic drugs

Internat. Angiology 3, 53-59 (1984)

Folkow, B., Mellander S.

Aspects of the nervous control of the precapillary sphincters with regard to the capillary exchange

Acta Physiol. Scand. 50 Suppl. 175, 52-54 (1960)

Folkow, B., Lundgren, O., Wallentin I.

Studies on the relationship between flow resistance, capillary filtration coefficient and regional blood volume in the intestine of the cat

Acta Physiol. Scand. 57 270 (1963)

Folkow, B., Mellander, S.

Measurements of capillary filtration coefficient and its use in studies of the control of capillary exchange

In: Capillary permeability, Eds.: Crone, Ch., Lassen, N.A., Munksgaard, Copenhagen (1970)

Furchgott, R.F.

The pharmacology of vascular smooth muscle

Pharm. Rev. 7, 183-265 (1955)

Furchgott, R.F., Zawadzki, J.

Acetylcholin relaxes arterial smooth muscle by releasing a relaxing substance from endothelial cells

Fed. Proc. 39, 1660 S. 581 (1980)

McGrath, M.A., Shepard, J.T.

Histamin and 5-hydroxytryptamine inhibition of transmitter release mediated by H_2- and 5-hydroxytryptamin-receptors

Fed. Proc. 37, 195-198 (1978)

Greenway, C.V.

Effects of Sodium Nitroprusside, Isosorbide Dinitrate, Isoproterenol, Phentolamin and Prazosin on hepatic venous responses to sympathetic nerve stimulation in the cat

J. Pharmacol. Exptl. Ther. 209, 56-61 (1979)

Guyton, A.C., Granger, H.J., Taylor, A.E.

Interstitiell fluid pressure

Physiol. Rev. 51, 527-563 (1971)

Haddy, F.J., Fleischmann, M., Scott, J.B.

Effects of change in the air temperature upon systemic small and large vessel resistance

Circ. Res. 5, 58-63 (1957)

Haddy, F.J., Gordon, P., Emanuel, D.A.

The influence of tone upon responses of small and large vessels to Serotonin

Circ. Res. 7, 123-130 (1959)

Hammersen, F.

Anatomie der terminalen Strombahn, Muster - Feinbau - Funktion

Urban und Schwarzenberg, München (1971)

Häusler, G.

Alpha-adrenocéptor blocking agents and the baroreceptor-reflex

In: Les Alpha-Bloquants, Symposium Int. Paris, Masson, Paris 57 (1981)

Häusler, G.

Central α-Adrenoceptors Involved in Cardiovascular Regulation

J. Cardiovasc. Pharmacol. 4, S72-S76 (1982)

Holt, J.P.

The collapse factor in the measurement of venous pressure: The flow of fluid through collapsible tubes

Am. J. Physiol. 134, 292-299 (1941)

Huchet, A.M., Mouillé, P., Chelly, J., Lucet, B., Doursout, M-F., Lechat, P., Schmitt, H.

Effects of Nicergolin on the cardiovascular system of dogs and rats

J. Cardiovasc. Pharmacol. 3, 677-691 (1981)

Huchet, A.M., Huguet, F., Doursout, M.F., Narcisse, G., Schmitt, H.

Recepteurs α_1 centraux et système nerveux autonome chez le rat

J. d. Pharmacol. 14, 199-200 (1983)

Huguet, F., Biziere, K., Breteau, M., Narcisse, G.

Effets de la nicergoline sur divers neurorécepteurs centraux: profil neurochimique

J. d. Pharmacol. 11, 257-267 (1980)

Jagemann, A.H.M., Hörig, Ch., Loots, W., Symoens, J.
Pletysmografic registration of volume change in a hand vein: Effects of Serotonin and of a specific antagonist
Angiology 31, 828-832 (1980)

Jung, L.
Nicergoline: Relations structure-activité, transformations metaboliques et pharmacocinétique sanguine
In: Les Alpha-Bloquants, Symposium Int. Paris, Masson, Paris 100-101 (1981)

Johnson, P.C.
Effect of venous pressure on mean capillary pressure and vascular resistance in the intestine
Circ. Res. 16, 294-300 (1965)

Kjellmer, J.
Studies in exercise hyperemia
Acta Physiol. Scand. 64 Suppl. 244, 1-27 (1965)

Landis, E.M.
Micro injection studies of capillary permeability
Am. J. Physiol. 82, 217-238 (1927)

Landis, E.M., Gibbon, J.H.
The effects of temperature and of tissue pressure on the movement of fluid through the human capillary wall
J. Clin. Invest. 12, 105-138 (1933)

Langer, S.Z.

Presynaptic regulation of catecholamine release

Biochem. Pharmacol. 23, 1793-1800 (1974)

Leysen, J.E., Laduron, P.M.

A serotoninergic component of neuroleptic receptors

Arch. Int. Pharmakodyn. Ther. 230, 337-339 (1977)

Leysen, J.E., Awouters, F., Kennis, L., Laduron, P.M., Vandenberk, J., Janssen, P.H.J.

Receptor binding profile of Ketanserin, a novel antagonist at 5-HT_2-Receptors

Life Sciences 28, 1015-1022 (1981)

Lievre, M., Ollagnier, M., Faucon, G.

Einfluß auf die zerebrale Durchblutung und α-sympatholytische Eigenschaften von Nicergolin

Arzneimittelforschung 29, 1227-1231 (1979)

Lievre, M., Timour Chah, Q., Faucon, G.

Effets cardiovasculaires de la nicergoline d'origine centrale

J. d. Pharmacol. 13, 155-156 (1982)

Lundgren, O., Mellander, S.

Augmentation of tissue-blood transfer of solutes by transcapillary filtration and absorption

Acta Physiol. Scand. 70, 26-41 (1967)

Luong, T-N., Depin, J-C.
Etude comparative des effets vasodilatateurs Femoraux du naftidrofuril et de la nicergoline chez le chien
J. d. Pharmacol. 12, 263-275 (1981)

Maengwyn-Davies, G.D., Crips, T.M., Daniel, E.F., Thoa, N.B.
Comparison of contracting agents on the isolated guinea pig aortic strip
Arch. Int. Pharmakodyn. Ther. 178, 344-350 (1969)

Manz, M., Felix, W.
Effects of dihydroergotamine on the capacitance and resistance vessels of the cat hindleg
Arch. Pharmakol. 282 Suppl. R62 (1974)

Manz, M.
Wirkung von Dihydroergotamin auf Venen und Arterien im Hinterlauf der Katze in Chloralosenarkose
Dissertation, München (1975)

Matsubara, I., Sano, T.
Effects of cigarette smoking on human precapillary sphincters
Brit. J. Pharmacol. 45, 13-20 (1972)

Mellander, S.
Comparative studies on the adrenergic neuro-hormonal control of resistance and capacitance bloodvessels in cat
Acta Physiol. Scand. 50 Suppl. 176, 1-86 (1960)

Mellander, S., Nordenfelt, I.
Comparative effects of dihydroergotamine and noradrenaline on resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation
Clinical Science 39, 183-201 (1970)

De Mey, J.G., Vanhoutte, P.M.
Uneven distribution of postjunctional α_1- and α_2-like adrenoceptors in the canine arterial and venous smooth muscle
Circ. Res. 48, 875-884 (1981)

De Mey, J.G., Vanhoutte, P.M.
Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries
J. Physiol. 316, 347-355 (1981)

Moore, N.D., Cazor, J.L., Leclerc, J.L., Saligaut, C., Boismare, F.
Some haemodynamic effects of nicergoline, a new α-blocking agent, in the closed-chest anaesthetized dog as compared with nitroprusside and nitroglycerin
Arzneimittelforschung 31, 1693-1698 (1981)

Moretti, A., Arcari, G., Pegrassi, L.
Übersicht über pharmakologische Studien mit Nicergolin
Arzneimittelforschung 29, 1223-1227 (1979)

Nedopil, N., Felix, W., Remien, J.
Statische und dynamische Druck-Volumen-Beziehungen an Extremitäten der Katze in vivo
Pflügers Arch. 349, 221-233 (1974)

Nedopil, N.
Zum Verhalten von Venen bei direkten und indirekten Einflüssen
Dissertation, München (1975)

Neil, E., Redwood, C.R.M., Schweitzer, A.
Stimulation of the carotis sinus nerve
J. Physiol. 109, 259-271 (1949)

Van Nueten, J.M., Janssen, P.A.J., van Beek, J., Xhonneux, R., Verbeuren, T.J.
Vascular effects of Ketanserin, a novel antagonist of 5-HT_2-Serotoninergic receptors
J. Pharmacol. Exptl. Ther. 218, 217-230 (1981)

Oates, H.F., Graham, R.M., Stoker, L.M., Stokes, G.S.
Haemodynamic effects of prazosin
Arch. Int. Pharmacodyn. 224, 239-247 (1976)

Owen, D.A.A., Stürmer, E.
Effect of dihydroergotamine on the capacitance, resistance and precapillary sphincter vessels of denervated cat sceletal muscle
Brit. J. Pharmacol. 42, 655P-656P (1971)

Pappenheimer, J.R., Soto-Rivera, A.

Effective osmotic pressure of plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs

Am. J. Physiol. 152, 471-491 (1948)

Payen, D., Pinaud, N., Blanloeil, Y.

Pharmakodynamie de l'hypotension controlée par un α-bloquant intra-veineux

J. d. Pharmacol. 13, 460-461 (1982)

Reid, G., Rand, M.

Circulatory effects of 5-HT

J. Physiol. 118, 435-453 (1952)

Remien, J.

Aktive und passive Einflüsse vasoaktiver Pharmaka auf Venen und transkapillären Flüssigkeitsaustausch

Habilitationsschrift, München (1974)

Riedhammer, H.H.

Neurogene Wirkungen des Serotonins auf den Blutkreislauf der Katze

Dissertation, München (1973)

Rochette, L., Beley, A., Bralet, J.
Effet de la nicergoline sur le taux de renouvellement des catecholamines cerebrales
In: Les Alpha-Bloquants, Symposium Int. Paris, Masson, Paris 306-312 (1981)

Roland, E., Pornin, M., Lardoux, H., Sellier, P., Ourbak, P., Maurice, P.
Effets hemodynamiques de la nicergoline dans l'insuffisance cardiaque chronique
In: Les Alpha-Bloquants,Symposium Int. Paris, Masson, Paris 241-249 (1981)

Rorie, D.K.
Metabolism of norepinephrine in vitro by dog pulmonary endothelium
Am. J. Physiol. 234, H732-737 (1982)

Roquebert, J., Demichel, P., Gomond, P., Jalek, A.
Activitè de la dihydroergocristine sur les α-adreno-recepteurs pré- et postsynaptiques du canal deferent isole de rat
J. d. Pharmacol. 14, 151-159 (1983)

Samardžić, R., Belesin, D.
Action de la nicergoline et de la dihydroergotamine, injectées dans les ventricules cérébraux, sur la pression artérielle du chat
C. R. Soc. Biol. 176, 488-493 (1982)

Starke, K., Endo, T., Taube, H.D.

Relative pre- and postsynaptic potencies of α-adrenoceptor agonists

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 291, 55-78 (1975)

Starke, K.

α-Adrenoceptor Subclassification

Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 88, 119-136 (1981)

Starling, E.H.

On the absorption of fluids from the connective tissue spaces

J. Physiol. 19, 312-326 (1896)

Stoll, A., Hofmann, A.

The ergot alcaloids.

In: The alkaloids, chemistry and physiology. Manske, R.H.F. (Ed.) Vol. VIII, pp. 725-783

Academic Press, New York, London (1965)

Taylor, S.H., Sutherland, G.R., Mac Kenzie, M.B.

The circulatory effects of intravenous phentolamin in man

Circulation 31, 741 (1965)

Trautwein, W., Gauer, O.H., Koepchen, H.P.

Herz und Kreislauf

In: Gauer/Kramer/Jung, Physiologie des Menschen Bd. 3

Urban und Schwarzenberg, München (1972)

Vanhoutte, P.M., Van Nueten, J.M.

Ketanserin - a novel antihypertensive drug

J. Pharm. Pharmacol. 35, 339-340 (1983)

Wallentin, I.

Studies on intestinal circulation

Acta Physiol. Scand. 69 Suppl. 279, 1-38 (1966)

Lebenslauf:

Am 16. April 1956 wurde ich als erstes Kind des Kunststoffschreiners Alois Huber und seiner Ehefrau Josefa in Freising geboren. Zusammen mit einem Bruder und zwei Schwestern wuchs ich in Zolling/Landkreis Freising auf.
Von 1962-1966 besuchte ich die Volksschule Zolling, anschließend von 1966-1975 den humanistischen Zweig am Dom-Gymnasium Freising.
Nach dem Abitur leistete ich von Juli 1975 bis September 1976 meinen Grundwehrdienst ab.
Von 1976-1983 studierte ich Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.
Seit April 1984 bin ich wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anatomischen Institut der Universität Würzburg.

Dank

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. W. Felix für die verständnisvolle Betreuung der vorliegenden Dissertation und für seine stete Ansprechbarkeit, wenn es irgendwelche Schwierigkeiten gab.
Ferner danke ich Frau Steigerwald, vor allem für die Beratung und Hilfe beim Erstellen der Abbildungen, Frl. Schubert für die Hilfestellung bei versuchstechnischen Problemen, und
Frl. Dr.Schneider für die anregenden Diskussionen.
Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Th.H. Schiebler für die freundliche Unterstützung, die einen schnellen Abschluß dieser Promotionsarbeit ermöglichte.
Weiterhin danke ich Frl. Wirth für die Schreibarbeiten.